CİLT 1

Onkolojik İlaçlar: Etki Mekanizmaları ve Yan Etki Yönetimi

Editörler

Prof. Dr. Abdullah SAKİN

İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi,

İç Hastalıkları AD., Tıbbi Onkoloji BD.

Doç. Dr. Melih ŞİMŞEK

İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi,

İç Hastalıkları AD., Tıbbi Onkoloji BD.

© Copyright 2026

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Yayınevi A.Ş.'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kağıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN
978-625-362-322-7 (Tk)
978-625-362-323-4 (1.c)

Kitap Adı
Onkolojik İlaçlar: Etki Mekanizmaları ve Yan Etki Yönetimi

Editörler
Abdullah SAKİN
ORCID iD: 0000-0003-2538-8569
Melih ŞİMŞEK
ORCID iD: 0000-0003-0633-8558

Yayın Koordinatörü
Yasin DİLMEN

Sayfa ve Kapak Tasarımı
Akademisyen Dizgi Ünitesi

Yayıncı Sertifika No
47518

Baskı ve Cilt
Vadi Matbaacılık

Bisac Code
MED062000

DOI
10.37609/akya.4400

Kütüphane Kimlik Kartı
Onkolojik İlaçlar: Etki Mekanizmaları ve Yan Etki Yönetimi / ed. Abdullah Sakin, Melih Şimşek.
Ankara : Akademisyen Yayınevi Kitabevi, 2026.
c. <1> (658 s.) : şekil, tablo. ; 195x275 mm.
Kaynakça var.
ISBN 9786253623227 (Tk)
9786253623234 (1.c)

UYARI

Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. Akademisyen Yayınevi ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşturmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. Akademisyen Yayınevi ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve cihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.

İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanak oluşturması, hekimin kendi sorumluluğundadır.

Akademisyen Yayınevi, üçüncü bir taraf tarafından yapılan kitaba dair değişikliklerden sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM
Akademisyen Yayınevi A.Ş.

Halk Sokak 5 / A Yenişehir / Ankara
Tel: 0312 431 16 33

siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

ÖNSÖZ

Kanser tedavisi, tıbbın en hızlı gelişen ve değişen alanlarından biridir. Bundan çok değil, birkaç on yıl öncesine kadar sistemik tedavinin temelini büyük ölçüde sitotoksik kemoterapiler oluştururken, bugün hedefe yönelik tedaviler, monoklonal antikorlar, immünoterapiler, antikor-ilaç konjugatları, tirozin kinaz inhibitörleri ve farklı hücresel yolakları hedefleyen çok sayıda yeni ajan günlük pratiğimizin bir parçası hâline gelmiştir.

Bu hızlı gelişim yalnızca elimizdeki ilaç sayısını artırmadı; aynı zamanda bir onkolojik ilacı gerçekten bilmenin ne anlama geldiğini de değiştirdi. Günümüzde bir ilacın adını, dozunu ve hangi hastalıkta kullanıldığını bilmek tek başına yeterli değildir. İlacın hangi biyolojik mekanizma üzerinden etki gösterdiğini, hangi hasta grubunda klinik yarar sağladığını, bu yararın hangi çalışmalarla ortaya konduğunu ve hangi toksisitelerle ilişkili olduğunu da bilmek gerekir.

En az bunun kadar önemli olan bir başka konu ise yan etkilerin doğru yönetimidir. Bir tedavinin başarısı yalnızca tümörü küçültmesi ya da progresyonu geciktirmesiyle ölçülemez. Hastanın tedaviyi güvenli biçimde sürdürebilmesi, ciddi toksisitelerin erken fark edilmesi, gerekli olduğunda doz değişikliklerinin zamanında yapılması ve kalıcı organ hasarının önlenmesi de tedavi başarısının önemli bir parçasıdır.

Elinizdeki **"Onkolojik İlaçlar: Etki Mekanizmaları ve Yan Etki Yönetimi"** kitabı bu ihtiyaçtan yola çıkılarak hazırlandı. Kitapta her bir ajan mümkün olduğunca aynı sistematik çerçeve içerisinde ele alındı: **etki mekanizması, Faz 3 klinik çalışmalar, yan etkiler ve yan etki yönetimi.** Böylece yalnızca ilaç bilgisini aktaran bir kaynak oluşturmak değil, aynı zamanda bu bilgiyi klinik pratiğe taşımayı kolaylaştıran bir yapı kurmak hedeflendi.

Bir ilacın etki mekanizmasını anlamak, onkolojik farmakolojinin temelidir. Çünkü hedeflenen reseptör, enzim, hücresel yolak veya DNA üzerinde oluşan etki yalnızca antitümör etkinliği açıklamakla kalmaz; çoğu zaman ilacın toksisite profilini de anlamamıza yardımcı olur. Bu nedenle mekanizma bilgisi, teorik bir ayrıntıdan çok klinik karar verme sürecinin önemli bir parçasıdır.

Benzer şekilde, klinik çalışmaları bilmek de önem taşır. Bir tedavinin biyolojik olarak anlamlı görünmesi, klinik olarak mutlaka etkili olduğu anlamına gelmez. Bu nedenle kitapta mümkün olduğunca ilaçların etkinliğini ortaya koyan Faz 3 çalışmalarına yer verilmiş, günlük pratiği şekillendiren temel kanıtların okuyucuya aktarılması amaçlanmıştır.

Yan etki yönetimi ise bu kitabın belki de en önemli başlıklarından biridir. Klinik pratiğimizde çoğu zaman tedavinin kendisi kadar, tedaviyi sürdürebilmek de önem taşır. Doğru zamanda verilen destek tedavisi, uygun doz modifikasyonu ya da erken fark edilen bir advers olay hastanın tedavi sürecini doğrudan değiştirebilir.

Bu nedenle toksisite yönetimini yalnızca yan etki ortaya çıktıktan sonra yapılan bir müdahale olarak görmemek gerekir. Tedavi öncesinde risklerin değerlendirilmesi, hastanın olası yan etki-

ler konusunda bilgilendirilmesi, gerekli laboratuvar ve klinik takiplerin planlanması ve gerektiğinde koruyucu önlemlerin alınması da bu sürecin parçasıdır. İyi bir yan etki yönetimi, yalnızca gelişen toksisiteyi tedavi etmek değil, mümkün olduğunca onu önceden öngörebilmektir.

Bu kitap hazırlanırken amacımız yalnızca geniş bir onkolojik ilaç listesi oluşturmak değildi. Daha çok, ilaçlara sistematik bir bakış açısı kazandırabilecek bir başvuru kaynağı ortaya koymak istedik. Bir ajanı mekanizmasıyla anlamak, klinik kanıtıyla değerlendirmek, toksisitesini öngörmek ve gelişen yan etkileri doğru yönetmek bu yaklaşımın temelini oluşturdu.

Kitabın hazırlanması çok sayıda meslektaşımızın emeğiyle mümkün oldu. Farklı merkezlerden, farklı klinik deneyimlere sahip hekimlerin katkıda bulunması kitabın en değerli yönlerinden biridir. Yoğun çalışma temposu içerisinde zaman ayırarak bölüm hazırlayan, literatürü gözden geçiren ve bilgi birikimini paylaşan tüm yazarlarımıza teşekkür ediyoruz.

Bu eserin başta **tıbbi onkoloji uzmanları ve yan dal asistanları** olmak üzere, kanser hastalarının tedavi ve takibinde görev alan hekimler ve diğer sağlık profesyonelleri için yararlı bir kaynak olmasını diliyoruz. Özellikle eğitim sürecindeki hekimlerin bir ilacı yalnızca hangi hastalıkta kullanıldığı üzerinden değil; etki mekanizması, klinik kanıtı ve toksisite profiliyle birlikte değerlendirmesinin daha kalıcı ve daha doğru bir öğrenme sağlayacağına inanıyoruz.

Elbette onkoloji gibi çok hızlı değişen bir alanda hiçbir kitap tek başına nihai karar kaynağı olamaz. Yeni çalışmalar, yeni ilaçlar, yeni endikasyonlar ve güncellenen kılavuzlar tedavi standartlarını sürekli değiştirmektedir. Bu nedenle kitapta yer alan bilgilerin güncel kılavuzlar, ürün bilgileri ve hastaya özgü klinik özelliklerle birlikte değerlendirilmesi gerekir. Bu eserin amacı klinik kararın yerini almak değil, o kararı daha sağlam bir bilimsel zeminde desteklemektir.

Kanser tedavisinin geleceği giderek daha kişiselleştirilmiş bir yapıya doğru ilerlemektedir. Tümörün yalnızca hangi organdan kaynaklandığı değil, moleküler özellikleri, genomik yapısı, tümör mikroçevresi, bağışıklık sistemiyle ilişkisi ve gelişen direnç mekanizmaları da tedavi seçiminde belirleyici olmaktadır.

Buna rağmen değişmeyen bir gerçek vardır: tedavinin merkezinde her zaman hasta yer alır. Bir ilacın değeri yalnızca ne kadar güçlü olduğuyla değil, doğru hastada, doğru zamanda, doğru dozda ve mümkün olan en güvenli biçimde kullanılabilmesiyle ortaya çıkar.

Bu kitabın günlük klinik uygulamada ihtiyaç duyulan bilgiye daha kolay ulaşılmasına katkı sağlamasını, eğitim sürecindeki meslektaşlarımız için yol gösterici olmasını ve deneyimli klinisyenlerin gerektiğinde başvurabileceği kullanışlı bir kaynak hâline gelmesini umut ediyoruz.

Kitabın hazırlanmasına bilgi, deneyim ve emekleriyle katkıda bulunan tüm yazarlarımıza ve meslektaşlarımıza teşekkür ederiz. Ayrıca her gün bize tıbbın yalnızca bilimsel bilgiden değil; sorumluluk, dikkat ve insan ilişkilerinden de oluştuğunu hatırlatan hastalarımıza da şükranlarımızı sunarız.

Bilginin paylaşıldıkça çoğaldığı ve bilimsel gelişmelerin hastalarımız için daha etkili, daha güvenli tedavilere dönüştüğü bir geleceğe katkı sağlaması dileğiyle...

Dr. Abdullah SAKİN
Dr. Melih ŞİMŞEK

İçindekiler

CİLT 1

KISIM 1 SİTOTOKSİK KEMOTERAPİ

BÖLÜM 1 ALKILLEYICI AJANLAR 1

Konu 1 Siklofosfamid 5
Burak PAÇACI

Konu 2 İfosfamid 17
Buket ERKAN ÖZMARASALI

Konu 3 Altretamin 23
Ömer SAÇLI

Konu 4 Thio-Tepa 29
Mustafa Murat MIDIK

Konu 5 Mekloretamin 33
Vedat Buğra EROL

Konu 6 Melfalan 39
Ülviye OFLAS

Konu 7 Klorambusil 45
Mehmet Haluk YÜCEL

Konu 8 Busulfan 53
Zeynep Sıla GÖKDERE

Konu 9 Karmustin 65
Eda ERÇİN

Konu 10 Streptozosin 73
Cevher Burcu SALMAN

Konu 11 Dakarbazin 77
Mehmet Ömür TEKIN

Konu 12 Temozolomid 87
Ahmet DEMIREL

Konu 13 Trabektedin 101
Hamit BAL

Konu 14 Prokarbazin 109
Uğur Alp YEŞİLOVA

Konu 15 Lomustin (CCNU) 115
Esra ZEYNELGIL

Konu 16 Fotemustin 123
Galip Can UYAR

Konu 17 Laromustin (Cloretazıne) 129
Tuğçe CEYHAN MATUR

BÖLÜM 2 ANTİMETABOLİTLER 135

Konu 18 Bendamustin 137
Elif SERTESEN ÇAMÖZ

Konu 19 Metotreksat 143
Çiğdem YILDIRIM

Konu 20 Pemetrekset 151
Ayberk BAYRAMGİL

Konu 21 Pralatreksat 159
Emre ÖZGE

Konu 22 5-Fluorourasil (5-FU) 165
Sıla ÖKSÜZ

Konu 23 Kapesitabin 175
Fatih KEMİK

Konu 24 Sitarabin 183
Vali ALİYEV

Konu 25 Gemsitabin 189
Abdussamet ÇELEBI- Mehmet Alptekin ACAR

Konu 26 Merkaptopürin (6-MP) 197
Canberk ŞENCAN

Konu 27 Tiyoguanin 211
Elif BAYRAKTAR

Konu 28 Fludarabin 217
Seda JERAL EVİNÇ

Konu 29 Kladribine 229
Hakan ÖZÇELIK

Konu 30 Klofarabin 237
Merve ÖZKAN

Konu 31 Trifluridin/Tipirasil (TAS-102) 243
Murat GÜNALTILI

Konu 32 Pentostatin 251
Nurbanu ORHAN

Konu 33 Raltitreksed (Raltitrexed) 259
Taliha GÜÇLÜ KANTAR

Konu 34 Azasitidin 265
Kadriye BAŞKURT

Konu 35 Nelarabin 271
Gül POLAT

Konu 36 Tegafur 275
Eyyüp ÇAVDAR

Konu 37 Desitabin 283
Selen KANTARCI KARATAŞ

Konu 38 Floksüridin 299
Ahmet ÜNAL

Konu 39 Hidroksiüre 309
Mehmet Sinan AKARCA

BÖLÜM 3 ANTİTÜMÖR ANTİBİYOTİKLER 321

Konu 40 Bleomisin 323
Tuğçe Kübra GÜNEŞ ÇAPAR

Konu 41 Mitramisin 331
Erkan KAYAR

Konu 42 Mitomisin C 337
Nargiz MAJIDOVA ALTUNTASH

Konu 43 Doksorubisin 343
Erhan ÇONAY

Konu 44 Daunorubisin: Etki Mekanizması, Klinik Kullanım ve Yan Etki Yönetimi 349
Erdem SÜNGER

Konu 45 Epirubisin 355
Ali AKTAŞ

Konu 46 İdarubisin 363
Müge KURUL YENİAY

Konu 47 Daktinomisin 369
Kübra BABA GARİP

BÖLÜM 4 ANTİMİKROTÜBÜL AJANLAR 377

Konu 48 Paklitaksel 379
Hamza ABBASOV

Konu 49 Dosetaksel 387
Nisanur SARIYAR BUSERY

Konu 50 Kabazitaksel 395
Selahattin ÇELIK

Konu 51 Nab-Paklitaksel 401
Seher KAYA

Konu 52 İksabepilon 407
Bahadır KÖYLÜ

Konu 53 Vinkristin 417
Bedirhan ULUFER

Konu 54 Vinblastin 425
Ece ULUKAL KARANCI

Konu 55 Vinorelbin 435
Süleyman Sami GÜZEL

Konu 56 Estramustin 441
Sait KİTAPLI

Konu 57 Eribulin Mesilat 451
Pembegül YUMUŞTUTAN

Konu 58 Vinflunin 459
Salih KARATLI

Konu 59 Vindesin 465
Halil İbrahim ONMAZ

BÖLÜM 5 TOPOİZOMERAZ İNHİBİTÖRLERİ 471

Konu 60 İrinotekan 473
Talha ÖZÜDOĞRU

Konu 61 Topotekan: Farmakoloji, Etki Mekanizması ve Klinik Uygulamalar 483
Enes YEŞİLBAŞ

Konu 62 Lipozomal Doksorubisin 491
Fırat AKAGÜNDÜZ

Konu 63 Mitoksantron 497
Yeşim AĞYOL

Konu 64 Etoposid 503
Mehmetcan ATAK

Konu 65 Teniposid (VM-26) 511
Bünyamin GÜNEY

Konu 66 Nano-Lipozomal İrinotekan 517
Ali Kaan GÜREN

Konu 67 Amsakrin 525
Fahri AKGÜL

Konu 68 Pixantrone 535
Gözde AĞDAŞ

Konu 69 Valrubicin 541
Mehmet KUTLAY

BÖLÜM 6 PLATİN ANALOGLARI 547

Konu 70 Sisplatin 549
Lamia ŞEKER CAN

Konu 71 Karboplatin 557
Çağla EYÜPLER AKMERCAN

Konu 72 Oksaliplatin 565
Ezel GEDİK

Konu 73 Nedaplatin 587
Gökhan ŞAHİN

Konu 74 Satraplatin 595
Hatice AYYILDIZ SEVİM

Konu 75 Lobaplatin 601
Oğuzhan YILDIZ

BÖLÜM 7 DİĞER 609

Konu 76 Mitotan 611
Atilla ÇİFTÇİ

Konu 77 L-Asparaginaz (L-Asparaginase) 617
Aytaç TERZİ

Konu 78 Mitoguazon 625
Abdulmunir AZİZY

Konu 79 Arsenik Trioksit 633
Mustafa DÖNMEZ

CİLT 2

KISIM 2 HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLER (TARGETED THERAPY)

BÖLÜM 8 TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRLERİ (TKI) 643

Konu 80 İmatinib 645
Aziz BATU

Konu 81 Dasatinib 651
Merve KUDAY ÖZKAN

Konu 82 Nilotinib 659
Ali TÜRKER

Konu 83 Sunitinib 665
Yasin Emrah SOYLU

Konu 84 Sorafenib 669
Zeliha BİRSİN

Konu 85 LAPATİNİB 677
Aslı Nur AVCI YÜCEL

Konu 86 Fruquintinib 685
Cevat İLTERİŞ KIKILI

Konu 87 Avutometinib 693
Gözde BALKAYA AYKUT

Konu 88 Defaktinib 701
Ceren MORDAĞ ÇİÇEK

Konu 89 Regorafenib 705
Bekir UCUN

Konu 90 Vandetanib 713
Mehmet Cem FİDAN

Konu 91 Kabozantinib 725
Sezen KOCA

Konu 92 Aksitinib 731
Süheyla ATAK

Konu 93 Tivozanib 737
Emre EKEN

Konu 94 Pazopanib 743
Burcu ARSLAN BENLİ

Konu 95 Lenvatinib 751
Güler Nur TEKÜSTÜN

Konu 96 Capmatinib 755
İsmail BAYRAKÇI

Konu 97 Tepotinib (Tepmetko) 763
Semih SAĞIR

Konu 98 Ripretinib 769
Süleyman CAN

Konu 99 Zongertinib 781
Kübra CANASLAN

Konu 100 Sevabertinib 785
Esra Şazimet KARS

Konu 101 Selumetinib 791
Şendağ YASLIKAYA

Konu 102 Divarasib 797
Ebru ENGİN DELİPOYRAZ

Konu 103 Zanzalintinib 803
Damla GÜNENÇ EŞİM

Konu 104 Avapritinib 815
Can CANGÜR

Konu 105 Pirotinib (Pyrotinib) 821
Engin ÇEŞMECİ

Konu 106 Anlotinib 837
İrem TURGUT YEĞEN

Konu 107 Enasidenib 843
Altay ALİYEV

BÖLÜM 9 EGFR İNHİBİTÖRLERİ 849

Konu 108 Gefitinib 851
Feyza ARSLAN TAN

Konu 109 Erlotinib 863
Veli ÇAKICI

Konu 110 Osimertinib 881
Tuba TAHTALI

Konu 111 Lazertinib (YK-21293) ... 893
Özgür HAN

Konu 112 Afatinib ... 901
Mehmet TÜRKER

BÖLÜM 10 BRAF İNHİBİTÖRLERİ ... 911

Konu 113 Dabrafenib ... 913
Elif BAYRAKTAR

Konu 114 Encorafenib ... 919
Çiğdem YILDIRIM

Konu 115 Vemurafenib ... 927
Saadet SİM

BÖLÜM 11 MEK İNHİBİTÖRLERİ ... 933

Konu 116 Kobimetinib ... 935
Bedriye AÇIKGÖZ YILDIZ

Konu 117 Binimetinib ... 941
Melek ÖZDEMİR

BÖLÜM 12 ALK İNHİBİTÖRLERİ ... 947

Konu 118 Alektinib ... 949
Fariz Emrah ÖZKAN

Konu 119 Lorlatinib ... 957
Enes ERUL

Konu 120 Brigatinib (Alunbrig) ... 969
Özden DEMİR

Konu 121 Krizotinib ... 975
Ferit TURAN

Konu 122 Seritinib ... 987
Ece DEMİRDELEN

BÖLÜM 13 HEDGEHOG İNHİBİTÖRLERİ ... 993

Konu 123 Vismodegib ... 995
Gül AKIN

Konu 124 Glasdegib ... 1001
Tuğba DÜBEKTAŞ CANBEK

Konu 125 Sonidegib ... 1009
Elif HAZNEDAROĞLU BENLİOĞLU

BÖLÜM 14 İDH1 İNHİBİTÖRLERİ ... 1013

Konu 126 İvosidenib ... 1015
Alpay DÜŞGÜN

Konu 127 Vorasidenib ... 1023
Esma YETİM

Konu 128 Olutasidenib 1027
Selin CEBECİ

BÖLÜM 15 CDK4/6 İNHİBİTÖRLERİ 1031
Konu 129 Ribosiklib 1033
İvo GÖKMEN
Konu 130 Abemasiklib 1049
Dila Elifsu YÜKSEKLİ
Konu 131 Palbosiklib 1055
Fatma Esra ERDEM PALAZ

BÖLÜM 16 PIK3 İNHİBİTÖRLERİ 1061
Konu 132 İnavolisib 1063
Tuğba TEZER KALKAN - Murat BARDAKÇI
Konu 133 Alpelisib 1073
Efe HASDEMİR
Konu 134 Gedatolisib 1079
Mehmet Maruf KAYRAN

BÖLÜM 17 NTRK İNHİBİTÖRLERİ 1089
Konu 135 Larotrectinib 1091
Haydar Çağatay YÜKSEL
Konu 136 Enrektinib 1095
Kamuran YÜCEER
Konu 137 Repotrectinib 1111
Talat AYKUT
Konu 138 Taletrectinib 1117
Aysel OĞUZ

BÖLÜM 18 RET İNHİBİTÖRLERİ 1125
Konu 139 Selpercatinib 1127
Berrak MERMİT ERÇEK
Konu 140 Pralsetinib 1135
Uğur ÖZKERİM

BÖLÜM 19 FGFR İNHİBİTÖRLERİ 1141
Konu 141 Erdafitinib 1143
Erdem KÖLEMEN
Konu 142 Futibatinib (TAS-120) 1149
Esma UĞUZTEMUR
Konu 143 Pemigatinib 1161
Halil Göksel GÜZEL
Konu 144 Lirafugratinib (RLY-4008) 1165
Özge BÜYÜKAHISHA

BÖLÜM 20 CSF1R İNHİBİTÖRÜ 1171
Konu 145 Pexidartinib 1173
Çiğdem DİNÇKAL
Konu 146 Vimseltinib 1181
Ahmet Melih ARSLAN
Konu 147 Pimicotinib 1187
Seray SARAY

BÖLÜM 21 KRASG12C İNHİBİTÖRLERİ 1193
Konu 148 Adagrasib 1195
Ali KALEM
Konu 149 Sotorasib: Etki Mekanizması, Klinik Kanıtlar ve Güvenlilik Yönetimi 1201
Ahmet ÜNSAL

BÖLÜM 22 MONOKLONAL VE BİSPESİFİK ANTİKORLAR 1209
Konu 150 Trastuzumab 1211
Ahmet BAKLACI
Konu 151 Pertuzumab 1225
Turgut GÜRER
Konu 152 Panitumumab 1235
Sena FİDAN
Konu 153 Setuksimab 1247
Maral Martin MILDANOĞLU
Konu 154 Rituksimab (Rituximab) 1257
Tolga DOĞAN
Konu 155 Alemtuzumab 1269
Büşra BÜLBÜL
Konu 156 Ofatumumab 1277
Elif BÜYÜKKURT
Konu 157 İbritumomab Tiuxetan 1283
Ahmet KADIOĞLU
Konu 158 Tositumomab 1289
Özge YETGİNOĞLU
Konu 159 RAMUCİRUMAB 1297
Ebru ÇİÇEK
Konu 160 Tarlatamab 1305
Samet ADA
Konu 161 Zenocutuzumab 1309
Yakup İRİAĞAÇ

BÖLÜM 23 BİYOTERAPÖTİKLER 1313
Konu 162 İnterferonlar 1315
Emel AYVAZ GÜNEYİN

Konu 163 İnterlökinler....1321
Serdar YILMAZ

BÖLÜM 24 MTOR İNHİBİTÖRLERİ....1327
Konu 164 Everolimus....1329
Halil İbrahim ONMAZ
Konu 165 Sirolimus....1337
Nilay ŞENGÜL
Konu 166 Temsirolimus....1347
Tuğba KAYA
Konu 167 Albumin-Bağlı Sirolimus....1353
Ender Eren ÖZÇELİK

BÖLÜM 25 PARP İNHİBİTÖRLERİ....1361
Konu 168 Olaparib....1363
Hacer Şahika YILDIZ
Konu 169 Nıraparıb....1373
Miray AYDOĞAN
Konu 170 İniparib....1379
Gizem BAKIR KAHVECİ
Konu 171 Rucaparib....1389
Aslı BÜYÜKKUŞCU
Konu 172 Talazoparib....1395
Görkem KÖYMEN

BÖLÜM 26 ANJİYOGENEZ İNHİBİTÖRLERİ....1401
Konu 173 Bevacizumab....1403
Pınar Ezgi DAMA
Konu 174 Ziv-Aflibercept....1415
Cafer CIRIK

BÖLÜM 27 HİSTONDEASETİLAZ İNHİBİTÖRLERİ....1425
Konu 175 Valproik Asit....1427
Mert ÖZDEMİR
Konu 176 Vorinostat....1433
Melih AKPUNAR
Konu 177 Belinostat (PXD101)....1443
Sibel OYUCU ORHAN
Konu 178 Romidepsin....1457
Çağla KARAOĞLU

BÖLÜM 21 ANTİKOR-İLAÇ KONJUGATLARI....1461
Konu 179 Trastuzumab Emtansin....1463
Bahattin Engin KAYA

Konu 180 Trastuzumab Derukstekan....1477
Mehmet Nuri BAŞER

Konu 181 Sacituzumab Govitecan....1487
Ali Fuat GÜRBÜZ

Konu 182 Datopotamab Derukstekan (DATO-DXD)....1497
Tuğçe ULAŞLI

Konu 183 Tisotumab Vedotin....1505
Hülya ODABAŞI BÜKÜN

Konu 184 Mirvetuximab Soravtansine-gynx....1511
Kübra AKKAYA BEKTAŞ

Konu 185 Gemtuzumab Ozogamisin....1523
Didem DİVRİKLİOĞLU

CİLT 3

KISIM 3 İMMÜNOTERAPİ

BÖLÜM 29 KONTROL NOKTASI İNHİBİTÖRLERİ (PD-1/PD-L1, CTLA-4) 1535

Konu 186 İpilimumab....1537
Ekin AKYILDIZ USTA

Konu 187 Nivolumab....1545
Mina KARAKULLUKCU

Konu 188 Pembrolizumab....1553
Engin HENDEM

Konu 189 Durvalumab....1563
Gündüz KARAOĞLAN

Konu 190 Tremelilumab....1573
Dilek ÇAĞLAYAN

Konu 191 Atezolizumab....1581
Özge YALICI

Konu 192 Cemiplimab....1625
Ahmet ORUÇ

Konu 193 Avelumab....1633
Muhammed Ali ATASEVER

Konu 194 Cosibelimab....1645
Hülya ARSLAN KAR

Konu 195 Retifanlimab....1653
Sevilay ARİFOĞLU ÖZCAN

Konu 196 Tislelizumab....1659
Tuba KARAÇELİK

Konu 197 Toripalimab'ın Etki Mekanizması ve Yan Etki Yönetimi 1673
Emre YILMAZ

Konu 198 Dostarlimab 1685
Ece BİLGİÇ KÖYLÜ

Konu 199 CAR-T Hücre Tedavisi 1693
Semra TAŞ

BÖLÜM 30 KANSER AŞILARI: KANSER AŞILARI VE ANTİJEN SUNUMU 1701

Konu 200 Afamitresgene Autoleucel (Afami-Cel) 1703
Tuncay KOÇ

Konu 201 Sipuleucel-T 1713
Muzaffer UĞRAKLI

KISIM 4 HORMONAL DÜZENLEYİCİLER

BÖLÜM 31 ANTİ-ÖSTROJENLER 1721

Konu 202 Tamoksifen 1723
Mehmet Maruf KAYRAN

Konu 203 Raloksifen 1731
Atilla ESEN

Konu 204 Toremıfen 1739
Engin ÇEŞMECİ

Konu 205 Fulvestrant 1751
Mehmet Mutlu ÇATLI

Konu 206 Elacestrant 1757
Tunahan ŞAHİN

Konu 207 Imlunestrant 1763
Tuba BAYDAŞ

BÖLÜM 32 AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİ 1773

Konu 208 Anastrozol 1775
Onur KARAALP

Konu 209 Letrozol 1783
Ali Alper SOLMAZ

Konu 210 Eksemestan 1793
Ahmet Ziya BAYHAN

BÖLÜM 33 ANTİ-ANDROJENLER 1799

Konu 211 Flutamid 1801
Mehmet ERGİN

Konu 212 Bikalutamid 1809
İlkay ÇITAKKUL

Konu 213 Nilutamid 1819
Yasemin ACISU SEVEN

BÖLÜM 34 GNRH AJANLARI 1825

Konu 214 Goserelin Asetat 1827
Ece BAYDAR

Konu 215 Degarelix 1835
Halide Sena ŞENGÜL

Konu 216 Relugolix 1847
Erdoğan ŞEYRAN

BÖLÜM 35 ANDROJEN RESEPTÖR YOLAK İNHİBİTÖRLERİ 1851

Konu 217 Abirateron Asetat 1853
Fadime Sinem ARDIÇ

Konu 218 Enzalutamid 1865
Mürsel SALİ

Konu 219 Apalutamid 1877
Ali TÜRKER

Konu 220 Darolutamid 1883
Melek ÇAĞLAYAN

KISIM 5 DİĞERLERİ

Konu 221 Megestrol Asetat 1895
Satı Sena ÇORAOĞLU

Konu 222 Medroksiprogesteron Asetat (MPA) 1903
Faruk YILDIZ

Konu 223 Oktreotid 1911
Melike YAZICI

Konu 224 Lanreotid 1917
Aykut DEMİRKIRAN

Konu 225 Tazemetostat 1925
Tugay ATASEVER

Konu 226 Radyum -223 1931
Teoman ŞAKALAR

Konu 227 Lutesyum 1935
Yakup İRİAĞAÇ - Zeynep AKAR

Konu 228 Belzutifan 1943
Erdoğan Selçuk ŞEBER

Konu 229 Tebentafusp 1951
Esma Nur SAĞLAM

Yazarlar

Uzm. Dr. Hamza ABBASOV
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Mehmet Alptekin ACAR
Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği

Uzm. Dr. Samet ADA
İstanbul Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Gözde AĞDAŞ
Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Yeşim AĞYOL
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji

Uzm. Dr. Fırat AKAGÜNDÜZ
Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları AD., Tıbbı Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Zeynep AKAR
Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği

Uzm. Dr. Mehmet Sinan AKARCA
Dokuz Eylül Üniversitesi, İç Hastalıkları AD., Tıbbı Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Fahri AKGÜL
Tekirdağ Dr. İsmail Fehmi Cumalıoğlu Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Dr. Gül AKIN
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Tıbbı Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Çağla EYÜPLER AKMERCAN
Göztepe Profesör Doktor Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Melih AKPUNAR
Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Ali AKTAŞ
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Altay ALİYEV
Liv Bona Dea Hospital Baku, Onkoloji Bölümü

Uzm. Dr. Vali ALİYEV
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD.

Doç. Dr. Nargiz MAJIDOVA ALTUNTASH
Medical Park İstanbul Onkoloji Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Fadime Sinem ARDIÇ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Tıbbı Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Ahmet Melih ARSLAN
Adana Seyhan Devlet Hastanesi, Medikal Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Mehmetcan ATAK
Etlik Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Süheyla ATAK
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Muhammed Ali ATASEVER
İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Dr. Tugay ATASEVER
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Medikal Onkoloji Bölümü

Uzm. Dr. Miray AYDOĞAN
Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Gözde BALKAYA AYKUT
Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Talat AYKUT
Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Tıbbı Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Abdulmunir AZİZY
İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitiüsü, Tıbbi Onkoloji Enstitüsü

Uzm. Dr. Ahmet BAKLACI
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Tıbbı Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Hamit BAL
Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Doç. Dr. Murat BARDAKÇI
Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Mehmet Nuri BAŞER
Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Tıbbı Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Kadriye BAŞKURT
Etlik Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Aziz BATU
İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitiüsü, Tıbbi Onkoloji Enstitüsü

Uzm. Dr. Ece BAYDAR
Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Tıbbi Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Tuba BAYDAŞ
Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Uzm. Dr. Ahmet Ziya BAYHAN
Adana Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. İsmail BAYRAKÇI
Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Elif BAYRAKTAR
Atatürk Üniversitesi

Uzm. Dr. Ayberk BAYRAMGİL
Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Kübra AKKAYA BEKTAŞ
İstanbul Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Burcu ARSLAN BENLİ
Adana Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Elif HAZNEDAROĞLU BENLİOĞLU
Etlik Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Zeliha BİRSİN
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji AD.

Uzm. Dr. Nisanur SARIYAR BUSERY
İstanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Hülya ODABAŞI BÜKÜN
Uludağ Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Büşra BÜLBÜL
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Özge BÜYÜKAHISHA
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Elif BÜYÜKKURT
Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Tıbbi Onkoloji BD.

Aslı BÜYÜKKUŞCU
Prof. Dr. Cemil Tascioglu Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Lamia ŞEKER CAN
Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Medikal Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Süleyman CAN
Siirt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Kübra CANASLAN
Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Uzm. Dr. Tuğba DÜBEKTAŞ CANBEK
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Can CANGÜR
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Selin CEBECİ
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Uzm. Dr. Cafer CIRIK
Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Dilek ÇAĞLAYAN
Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Melek ÇAĞLAYAN
Aksaray Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Veli ÇAKICI
Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Elif SERTESEN ÇAMÖZ
Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Uzm. Dr. Tuğçe Kübra GÜNEŞ ÇAPAR
SBÜ Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Mehmet Mutlu ÇATLI
SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Doç. Dr. Eyyüp ÇAVDAR
Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Abdussamet ÇELEBI
Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Selahattin ÇELIK
Etlik Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Engin ÇEŞMECİ
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji BD.

Uzm. Dr. İlkay ÇITAKKUL
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Ceren MORDAĞ ÇİÇEK
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD.

Dr. Ebru ÇİÇEK
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji AD.

Uzm. Dr. Atilla ÇİFTÇİ
Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Erhan ÇONAY
İstanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Satı Sena ÇORAOĞLU
Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Dr. Pınar Ezgi DAMA
Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Ebru ENGİN DELİPOYRAZ
İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Ahmet DEMIREL
Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Özden DEMİR
Manisa Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Ece DEMİRDELEN
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji AD.

Uzm. Dr. Aykut DEMİRKIRAN
Konya Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Çiğdem DİNÇKAL
İzmir Ekonomi Üniversitesi Medical Point Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Didem DİVRİKLİOĞLU
Edirne Sultan 1. Murat Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Tolga DOĞAN
Denizli Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Dr. Mustafa DÖNMEZ
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Alpay DÜŞGÜN
Adana Şehir Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Emre EKEN
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Tıbbi Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Berrak MERMİT ERÇEK
Bitlis Tatvan Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Eda ERÇİN
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Uzm. Dr. Mehmet ERGİN
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Vedat Buğra EROL
Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Yandal Asistan

Dr. Enes ERUL
Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD.

Uzm. Dr. Atilla ESEN
Tekirdağ Namık Kemal Üniversite Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Damla GÜNENÇ EŞİM
İzmir Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji BD.

Dr. Seda JERAL EVİNÇ
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Medikal Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Mehmet Cem FİDAN
Edirne Sultan 1. Murat Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Arş. Gör. Dr. Sena FİDAN
İstanbul Medipol Üniversitesi, Medipol Mega Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Kübra BABA GARİP
Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Ezel GEDİK
Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji BD.

Dr. Zeynep Sıla GÖKDERE
Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD.

Doç. Dr. İvo GÖKMEN
Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD.

Dr. Murat GÜNALTILI
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Tıbbi Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Bünyamin GÜNEY
İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Medikal Onkoloji Kliniği

Dr. Emel AYVAZ GÜNEYİN
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Ali Fuat GÜRBÜZ
Konya Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Ali Kaan GÜREN
Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Turgut GÜRER
İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi

Uzm. Dr. Halil Göksel GÜZEL
Antalya Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Dr. Süleyman Sami GÜZEL
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Özgür HAN
İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Efe HASDEMİR
Artvin Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Engin HENDEM
Erzincan Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Doç. Dr. Yakup İRİAĞAÇ
Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Ahmet KADIOĞLU
Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Dr. Gizem BAKIR KAHVECİ
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji AD.

Uzm. Dr. Ali KALEM
Giresun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Birimi

Uzm. Dr. Tuğba TEZER KALKAN
Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Taliha GÜÇLÜ KANTAR
Denizli Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Hülya ARSLAN KAR
İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Onur KARAALP
Katip Çelebi Üniversitesi İzmir Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Tuba KARAÇELİK
Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Tıbbi Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Mina KARAKULLUKCU
SBÜ Sultan 2. Abdülhamid Han EAH

Uzm. Dr. Ece ULUKAL KARANCI
SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Gündüz KARAOĞLAN
Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Çağla KARAOĞLU
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Selen KANTARCI KARATAŞ
Ankara etlik şehir hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Salih KARATLI
Ankara Etlik Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Esra Şazimet KARS
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Tıbbi Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Bahattin Engin KAYA
Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Seher KAYA
Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Tuğba KAYA
Kartal Dr Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Erkan KAYAR
İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü

Uzm. Dr. Mehmet Maruf KAYRAN
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Fatih KEMİK
Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Tıbbi Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Cevat İLTERİŞ KIKILI
Koç Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları AD., Medikal Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Sait KİTAPLI
Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Sezen KOCA
Adana Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Tuncay KOÇ
İstanbul Aydın Üniversitesi, Florya Medical Park Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Erdem KÖLEMEN
Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Tıbbi Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Bahadır KÖYLÜ
Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Ece BİLGİÇ KÖYLÜ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Görkem KÖYMEN
İzmir Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği

Arş. Gör. Dr. Mehmet KUTLAY
Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Tuğçe CEYHAN MATUR
İstanbul Üniversitesi Onkoloji Ensitüsü

Uzm. Dr. Mustafa Murat MIDIK
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Maral Martin MILDANOĞLU
İstanbul Medipol Üniversitesi Tıbbi Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Ülviye OFLAS
Düzce Atatürk Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Aysel OĞUZ
Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbı Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Halil İbrahim ONMAZ
Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Nurbanu ORHAN
Bilecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Doç. Dr. Sibel OYUCU ORHAN
Bursa Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Ahmet ORUÇ
Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Sıla ÖKSÜZ
Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi

Uzm. Dr. Sevilay ARİFOĞLU ÖZCAN
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Hakan ÖZÇELIK
İstanbul Medipol Üniversitesi, Medipol Mega Üniversite Hastanesi, Tıbbi Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Ender Eren ÖZÇELİK
Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Melek ÖZDEMİR
Denizli Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Mert ÖZDEMİR
Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Emre ÖZGE
İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Uzm. Dr. Fariz Emrah ÖZKAN
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıbbi Onkoloji

Uzm. Dr. Merve KUDAY ÖZKAN
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıbbi Onkoloji

Uzm. Dr. Merve ÖZKAN
Burdur Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Uğur ÖZKERİM
Kartal Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi

Uzm. Dr. Buket ERKAN ÖZMARASALI
Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD

Uzm. Dr. Talha ÖZÜDOĞRU
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Burak PAÇACI
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Fatma Esra ERDEM PALAZ
Bartın Devlet Hastanesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD.

Arş. Gör. Dr. Gül POLAT
Dokuz Eylül Üniversitesi,

Uzm. Dr. Ömer SAÇLI
Uşak Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Semih SAĞIR
İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Medikal Onkoloji

Uzm. Dr. Esma Nur SAĞLAM
İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü

Arş. Gör. Dr. Mürsel SALİ
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Cevher Burcu SALMAN
Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Doç. Dr. Seray SARAY
Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Arş. Gör. Dr. Yasemin ACISU SEVEN
Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji AD.

Uzm. Dr. Hatice AYYILDIZ SEVİM
Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Saadet SİM
Konya Beyhekim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Ali Alper SOLMAZ
Adana Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Yasin Emrah SOYLU
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Tıbbi Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Erdem SÜNGER
İstanbul Medipol Üniversitesi

Arş. Gör. Dr. Gökhan ŞAHİN
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Tunahan ŞAHİN
Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Teoman ŞAKALAR
Özel HG Hospital

Dr. Öğr. Üyesi Erdoğan Selçuk ŞEBER
Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıbbi Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Canberk ŞENCAN
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıbbi Onkoloji

Arş. Gör. Dr. Halide Sena ŞENGÜL
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Nilay ŞENGÜL
Memorial Şişli Hastanesi Medikal Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Erdoğan ŞEYRAN
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Tuba TAHTALI
Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Feyza ARSLAN TAN
İzmir Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Semra TAŞ
Erzurum Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Mehmet Ömür TEKIN
Ümraniye EAH Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Güler Nur TEKÜSTÜN
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Tıbbi Onkoloji BD.

Arş. Gör. Uzm. Dr. Aytaç TERZİ
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Tıbbi Onkoloji BD.

Arş. Gör. Dr. Ferit TURAN
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Tıbbi Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Ali TÜRKER
Adana Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Mehmet TÜRKER
Adana Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Arş. Gör. Dr. Bekir UCUN
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji

Dr. Öğr. Üyesi Muzaffer UĞRAKLI
Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Tıbbi Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Esma UĞUZTEMUR
Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Medikal Onkoloji

Arş Gör Dr. Tuğçe ULAŞLI
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD.

Uzm. Dr. Bedirhan ULUFER
İstanbul Onkoloji Enstitüsü, Tıbbi Onkoloji

Uzm. Dr. Ekin AKYILDIZ USTA
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Uzm. Dr. Galip Can UYAR
Etlik Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Ahmet ÜNAL
Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Ahmet ÜNSAL
Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Özge YALICI
Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Şendağ YASLIKAYA
Giresun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Medikal Onkoloji Kliniği

Arş. Gör. Dr. Melike YAZICI
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Tıbbi Onkoloji BD.

Arş. Gör. Dr. İrem TURGUT YEĞEN
Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD Tıbbi Onkoloji BD

Uzm. Dr. Müge KURUL YENİAY
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Enes YEŞİLBAŞ
Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Uğur Alp YEŞİLOVA
Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Özge YETGİNOĞLU
Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Tıbbi Onkoloji BD

Uzm. Dr. Esma YETİM
Şırnak Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Çiğdem YILDIRIM
İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesinde, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Bedriye AÇIKGÖZ YILDIZ
Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği

Arş. Gör. Dr. Faruk YILDIZ
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Tıbbi Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Hacer Şahika YILDIZ
Ağrı Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Uzm. Dr. Oğuzhan YILDIZ
Afyonkarahisar Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Arş. Gör. Dr. Emre YILMAZ
Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Serdar YILMAZ
Adana Şehir Hastanesi Tıbbı Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Pembegül YUMUŞTUTAN
Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Arş. Gör. Dr. Kamuran YÜCEER
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Aslı Nur AVCI YÜCEL
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Mehmet Haluk YÜCEL
İstanbul Medipol Üniversitesi, Medipol Mega Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Uzm. Dr. Dila Elifsu YÜKSEKLİ
Istanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü

Uzm. Dr. Haydar Çağatay YÜKSEL
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Tıbbi Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Esra ZEYNELGIL
Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

SİKLOFOSFAMİD

Burak PAÇACI [1]

MOLEKÜL

Siklofosfamid, oksazafosforin halka yapısına sahip nitrojen mustard türevi bir alkilleyici ajandır. Bu sınıftaki ajanlar, klinik etkilerini doğrudan değil biyoaktifleştirme sonrası oluşan reaktif ara ürünler üzerinden gösterir. Farmakolojik açıdan siklofosfamidin ayırt edici özelliği, prodrug yapısı nedeniyle hem etkinlik hem de toksisite profilinin metabolizma, eş zamanlı ilaçlar ve hastaya bağlı değişkenliklerden etkilenebilmesidir (1-3).

Siklofosfamidin klinik onkoloji pratiğinde "omurga" konumuna yerleşmesinde iki ana unsur belirleyicidir. Bunlardan ilki çok sayıda tümör tipinde etkinlik gösteren geniş antitümör spektrumu iken diğeri çok ajanlı kombinasyonlarda uygulanabilirlik ile kabul edilebilir güvenlilik dengesidir (2). Meme kanserinde adjuvan siklofosfamid, metotreksat, 5-fluorourasilin (CMF) tarihsel başarısı ve daha sonra doksorubisin-siklofosfamid (AC) temelli şemaların standardize olması (4-6); non-Hodgkin lenfomada siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizonun (CHOP) standardı belirlemesi ve rituksimab eklenmesiyle R-CHOP'un sağkalımı iyileştirmesi (7-8); Ewing sarkomu ve rabdomyosarkomda vinkristin, doksorubisin, siklofosfamid / ifosfamid, etoposid (VDC/IE) ve vinkristin, daktinomisin, siklofosfamid (VAC) gibi siklofosfamid içeren küratif protokollerin uzun dönem kontrol sağlaması (9-11) bu yaklaşımı destekleyen başlıca örneklerdir.

Farmasötik olarak siklofosfamidin oral ve intravenöz (IV) formları bulunur. Uygulama yolu; endikasyon, hedef doz, birlikte kullanılan ajanlar, antiemetik ve hidrasyon gereksinimi ile hasta uyumu gibi faktörlere göre belirlenir. Klinik pratikte siklofosfamid çoğunlukla IV olarak, protokole özgü doz ve uygulama aralıklarıyla verilir; oral form ise belirli endikasyonlarda veya metronomik yaklaşımlarda tercih edilebilir (12-13).

Siklofosfamid, solid tümörlerde ve hematolojik malignitelerde çok sayıda endikasyonda yer bulmuştur. Güncel standartların bir kısmında siklofosfamid temel bileşen olarak sürerken, bazı endikasyonlarda daha etkili seçeneklerin ortaya çıkmasıyla tarihsel bir konuma gerilemiştir. Örneğin ileri evre over kanserinde paklitaksel-platin kombinasyonlarının üstünlüğü gösterildikten sonra sisplatin-siklofosfamid şeması tarihsel referans olarak kalmıştır (14). Buna karşın timik epitelyal tümörlerde randomize faz III kanıtın sınırlı olduğu nadir tümör bağlamında siklofosfamid içeren sisplatin, doksorubisin, siklofosfamid (CAP) gibi rejimler; çok merkezli çalışma gruplarının verileri, prospektif seriler, klinik deneyim ve kılavuz önerileri doğrultusunda klinik uygulamada önemini korur (15-17).

ETKİ MEKANİZMASI

Siklofosfamidin antitümör etkisi, deoksiribonükleik asit (DNA) üzerinde alkilasyon ve çapraz bağ oluşumuna bağlı olarak gelişen onarılamaz hasar üzerinden ilerler. Fosforamid mustard, DNA'nın özellikle N7-guanin bölgelerinde alkilasyon ürünleri ve inter-

[1] Uzm. Dr., Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD., drpacaci@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-9543-9053

DOI: 10.37609/akya.4400.c21588

KAYNAKLAR

1. Zhang J, Tian Q, Yung Chan S, Chuen Li S, Zhou S, Duan W, et al. Metabolism and transport of oxazaphosphorines and the clinical implications. Drug Metab Rev. 2005;37(4):611-703.
2. Emadi A, Jones RJ, Brodsky RA. Cyclophosphamide and cancer: golden anniversary. Nat Rev Clin Oncol. 2009 Nov;6(11):638-47.
3. Voelcker G. The mechanism of action of cyclophosphamide and its consequences for the development of a new generation of oxazaphosphorine cytostatics. Scientia Pharm. 2020 Dec;88(4):42.
4. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla C. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: results of 20 years of follow-up. N Engl J Med. 1995 Apr 6;332(14):901-6.
5. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, Poisson R, Redmond C, Margolese RG, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. J Clin Oncol. 1990 Sep;8(9):1483-96. doi:10.1200/JCO.1990.8.9.1483.
6. Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. J Clin Oncol. 2003 Apr 15;21(8):1431-9. doi:10.1200/JCO.2003.09.081.
7. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 1993 Apr 8;328(14):1002-6.
8. Coiffier B, Lepage E, Brière J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2002 Jan 24;346(4):235-42.
9. Jaffe N, Traggis D, Salian S, Cassady JR. Improved outlook for Ewing's sarcoma with combination chemotherapy (vincristine, actinomycin D and cyclophosphamide) and radiation therapy. Cancer. 1976;38(5):1925-30.
10. Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, Link MP, Fryer CJH, Pritchard DJ, et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. N Engl J Med. 2003 Feb 20;348(8):694-701.
11. Arndt CAS, Stoner JA, Hawkins DS, Rodeberg DA, Hayes-Jordan AA, Paidas CN, et al. Vincristine, actinomycin, and cyclophosphamide compared with vincristine, actinomycin, and cyclophosphamide alternating with vincristine, topotecan, and cyclophosphamide for intermediate-risk rhabdomyosarcoma: Children's Oncology Group Study D9803. J Clin Oncol. 2009 Nov;27(31):5182-8.
12. DailyMed. Cyclophosphamide injection, powder, for solution [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [cited 2025 Nov 10]. Available from: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=fda-a7d15-7c06-44ab-b1d5-9d2b3e8ffd28.
13. Ogino MH, Tadi P. Cyclophosphamide. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 Nov 10]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553087/.
14. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. N Engl J Med. 1996 Jan 4;334(1):1-6.
15. Loehrer PJ, Kim K, Aisner SC, Livingston R, Einhorn LH, Johnson D, et al. Cisplatin plus doxorubicin plus cyclophosphamide in metastatic or recurrent thymoma: final results of an intergroup trial. J Clin Oncol. 1994 Jun;12(6):1164-8.
16. Loehrer PJ, Chen M, Kim K, Aisner SC, Einhorn LH, Livingston R, et al. Cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide plus thoracic radiation therapy for limited-stage unresectable thymoma: an intergroup trial. J Clin Oncol. 1997 Sep;15(9):3093-9.
17. Girard N, Ruffini E, Marx A, Faivre-Finn C, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Thymic epithelial tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015 Sep;26(Suppl 5):v40-55. doi:10.1093/annonc/mdv277.
18. El-Serafi I, Afsharian P, Moshfegh A, Hassan M, Terelius Y. Cytochrome P450 oxidoreductase influences CYP2B6 activity in cyclophosphamide bioactivation. PLoS One. 2015 Nov 6;10(11):e0141979. doi:10.1371/journal.pone.0141979.
19. Helsby NA, Yong M, van Kan M, de Zoysa JR, Burns KE. The importance of both CYP2C19 and CYP2B6 germline variations in cyclophosphamide pharmacokinetics and clinical outcomes. Br J Clin Pharmacol. 2019;85(9):1925-34.
20. Walko CM, Combest AJ, Spasojevic I, Yu J, Bhushan A, Hull JH, et al. The effect of aprepitant and race on the pharmacokinetics of cyclophosphamide in breast cancer patients. Cancer Chemother Pharmacol. 2012 May;69(5):1189-96. doi:10.1007/s00280-011-1815-5.
21. de Jonge ME, Huitema ADR, Rodenhuis S, Beijnen JH. Aprepitant inhibits cyclophosphamide bioactivation and thiotepa metabolism. Cancer Chemother Pharmacol. 2005 Oct;56(4):370-8. doi:10.1007/s00280-005-1005-4.
22. Bubalo JS, Leis JF, Curtin PT, Maziarz RT. Aprepitant pharmacokinetics and assessing the impact of chemotherapy in hematopoietic stem cell transplant recipients. J Clin Pharmacol. 2012 Mar;52(3):324-32. doi:10.1177/0091270011398243.
23. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2016 Sep;27(suppl 5):v111-v118. doi:10.1093/annonc/mdw325.
24. Fukuoka M, Furuse K, Saijo N, Nishiwaki Y, Ikegami H, Tamura T, et al. Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst. 1991 Jun 19;83(12):855-61.
25. Sundstrøm S, Bremnes RM, Kaasa S, Aasebø U, Hatlevoll R, Dahle R, et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. J Clin Oncol. 2002 Dec 15;20(24):4665-72.
26. Shepherd JD, Pringle LE, Barnett MJ, Klingemann HG, Reece DE, Phillips GL. Mesna versus hyperhydration for the prevention of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in bone marrow transplantation. J Clin Oncol. 1991 Nov;9(11):2016-20.
27. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, Bohlke K, Barbour SY, Clark-Snow RA, et al. Antiemetics: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 2020 Aug 20;38(24):2782-97.
28. Herrstedt J, Clark-Snow R, Ruhlmann CH, Molassiotis A, Olver I, Rapoport BL, et al. 2023 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting. ESMO Open. 2024 Feb;9(2):102195. doi:10.1016/j.esmoop.2023.102195.

29. Nishikawa T, Miyahara E, Kurauchi K, Watanabe E, Ikawa K, Asaba K, et al. Mechanisms of fatal cardiotoxicity following high-dose cyclophosphamide therapy and a method for its prevention. PLoS One. 2015 Jun 26;10(6):e0131394. doi:10.1371/journal.pone.0131394.
30. Pugh D, Farrah TE, Gallacher PJ, Kluth DC, Dhaun N. Cyclophosphamide-induced lung injury. Kidney Int Rep. 2019 Mar;4(3):484-6. doi:10.1016/j.ekir.2018.11.001.
31. Malik SW, Myers JL, DeRemee RA, Specks U. Lung toxicity associated with cyclophosphamide use: two distinct patterns. Am J Respir Crit Care Med. 1996 Dec;154(6):1851-6.
32. Baker M, Markman M, Niu J. Cyclophosphamide-induced severe acute hyponatremic encephalopathy in patients with breast cancer: report of two cases. Case Rep Oncol. 2014 Jul 31;7(2):550-4.
33. Reynolds AC, McKenzie LJ. Cancer treatment-related ovarian dysfunction in women of childbearing potential: management and fertility preservation options. J Clin Oncol. 2023 Apr 20;41(12):2281-92.
34. Kenney LB, Laufer MR, Grant FD, Grier H, Diller L. High risk of infertility and long term gonadal damage in males treated with high dose cyclophosphamide for sarcoma during childhood. Cancer. 2001;91(3):613-21.
35. Geurts YM, Neppelenbroek SIM, Aleman BMP, Janus CPM, Krol ADG, van Spronsen DJ, et al. Treatment-specific risk of subsequent malignant neoplasms in five-year survivors of diffuse large B-cell lymphoma. ESMO Open. 2024 Feb;9(2):102248. doi:10.1016/j.esmoop.2024.102248.
36. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, et al. Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2015 Sep 1;33(28):3199-3212. doi:10.1200/JCO.2015.62.3488.
37. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2011 Feb 15;52(4):e56-e93. doi:10.1093/cid/cir073.
38. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2018 May 10;36(14):1443-1453. doi:10.1200/JCO.2017.77.6211.

İFOSFAMİD

Buket ERKAN ÖZMARASALI [1]

MOLEKÜL

Siklofosfamid'in yapısal izomeri olan ifosfamid, oksazafosforin grubuna dahil, parenteral yolla uygulanan güçlü bir alkilleyici ajandır. 1980'li yılların sonundan itibaren onkoloji pratiğine giren bu molekül; günümüzde özellikle pediatrik solid tümörler, yumuşak doku ve kemik sarkomları ile dirençli germ hücreli testis tümörlerinin tedavisinde temel bileşenlerden biridir. Ayrıca lenfoma, over ve serviks kanserleri gibi geniş bir malignite spektrumunda terapötik etkinliği gösterilmiştir.

ETKİ MEKANİZMASI

İfosfamid, karaciğerde mikrozomal sitokrom P450 (özellikle CYP3A4 ve CYP2B6) enzim sistemi aracılığıyla hidroksilasyona uğrayarak aktif formu olan 4-hidroksiifosfamid'e dönüştürülür. Bu ara metabolit, tautomerik formu olan aldoifosfamid ile dinamik bir denge halindedir. Lipofilik karakterdeki aldoifosfamid, hücre membranını pasif difüzyonla geçerek hücre içine girer ve burada enzimatik olmayan bir süreçle ifosforamid mustard ve akroleine dönüşür.

İlacın asıl antitümöral bileşeni olan ifosforamid mustard DNA'nın guanin bazlarını alkilleyerek zincirler arası ve zincir içi çapraz bağlar oluşturur. Bu süreç DNA replikasyonunu inhibe ederek hücreyi apoptoza sürükler. Antineoplastik etkinliği bulunmayan akrolein, ürotelyum üzerinde doğrudan toksik etki göstererek hemorajik sistite yol açan metabolittir (1). İfosfamidin inaktivasyon yolunda açığa çıkan kloroasetaldehit, kan-beyin bariyerini geçerek ilaca bağlı ensefalopatiden sorumlu tutulmaktadır (2). İfosfamidin siklofosfamidden yaklaşık 3 ila 10 kat daha yüksek dozlarda uygulanabilmesi, bu kapsamlı inaktivasyon yolağının bir sonucudur (3).

Uygulama-Dağılım: Oral biyoyararlanımı yüksek olsa da ilk geçiş metabolizması ve artmış kloroasetaldehit riski nedeniyle standart uygulama yolu intravenözdür (1). Plazma proteinlerine bağlanma oranı düşük olup, toplam vücut suyuna yakın bir dağılım hacmi sergiler (4).

Eliminasyon: Doza bağımlı bir eliminasyon kinetiğine sahiptir. Yüksek dozlarda (3800-5000 mg/m²) yarı ömrü yaklaşık 15 saat iken, düşük dozlarda (1800-2400 mg/m²) bu süre 7 saate iner. Karaciğerde metabolize edilen ilacın metabolitleri temel olarak renal yolla atılır (5).

FAZ 3 KLİNİK ÇALIŞMALARI

Testis kanseri

İfosfamid, germ hücreli tümörlerin hem birinci basamak hem de nüks/refrakter (salvage) tedavilerinde kritik rol oynar.

Nichols ve ark. (6) tarafından yürütülen Faz 3 çalışmada, ileri evre germ hücreli testis tümöründe standart BEP (Bleomisin, Etoposid, Sisplatin) rejimi ile VIP (Etoposid, Sisplatin, İfosfamid) rejimi karşı-

[1] Uzm. Dr., Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD., buketerkan@uludag.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-2843-2748

DOI: 10.37609/akya.4400.c21589

Tablo 2. Böbrek Fonksiyonuna Göre Doz Modifikasyonları		
Kreatinin Klirensi (CrCl)	**Önerilen Doz Oranı**	**Klinik Not**
> 60 mL/dk	Standart Dozun %100'ü	Tam doz uygulanabilir
46-60 mL/dk	Standart Dozun %80'i	Yakın takip önerilir
31-45 mL/dk	Standart Dozun %75'i	Nefrotoksisite riski artmıştır.
<30 mL/dk	Standart Dozun %70'i	Bazı literatürlerde bu değerde kullanım kontrendike kabul edilir.

Tablo 3. Kritik Yan Etkilerin Farmakolojik Yönetimi		
Yan Etki	**Sorumlu Metabolit**	**Yönetim Stratejisi / Antidot**
Ensefalopati	Kloroasetaldehit	Metilen mavisi (50 mg/4 saat) Aprepitant kullanımından kaçınılmalı
Hemorajik Sistit	Akrolein	Mesna ve agresif hidrasyon (2-3 L/gün)
Fanconi Sendromu	İfosforamid mustard	Hidrasyon ve elektrolit takibi
Miyelosupresyon	İfosforamid mustard	Doz kısıtlayıcıdır; 9 g/m2 üzeri dozda G-CSF desteği

KAYNAKLAR

1. Kerbusch T, de Kraker J, Keizer HJ, van Putten JW, Groen HJ, Jansen RL, Schellens JH, Beijnen JH. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of ifosfamide and its metabolites. Clin Pharmacokinet. 2001 Jan;40(1):41-62. doi: 10.2165/00003088-200140010-00004. PMID: 11236809.
2. Chain G, Kalia M, Kestenbaum K, Pappas L, Sechser-Perl A, Campino GA, Zaghloul N. A novel case of prolonged Ifosfamide encephalopathy and long-term treatment with methylene blue: a case report and review of the literature. BMC Pediatr. 2022 Feb 2;22(1):76. doi: 10.1186/s12887-022-03144-1.
3. Colvin M. The comparative pharmacology of cyclophosphamide and ifosfamide. Semin Oncol 1982; 9 Suppl. 1: 1–7
4. Gangireddy M, Patel P, Nookala V. Ifosfamide. 2024 Jan 9. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 31194326.
5. Han HY, Choi MS, Yoon S, Ko JW, Kim SK, Kim TW. Investigation of Ifosfamide Toxicity Induces a Common Upstream Regulator in Liver and Kidney. Int J Mol Sci. 2021 Nov 11;22(22).
6. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, Vogelzang NJ, Einhorn LH, Loehrer PJ. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. J Clin Oncol. 1998 Apr;16(4):1287-93.
7. Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A, Bajorin D, Marion S, Sheinfeld J, Bosl GJ, Motzer RJ. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. J Clin Oncol. 2005 Sep 20;23(27):6549-55. doi: 10.1200/JCO.2005.19.638.
8. Coriat R, Mir O, Camps S, Ropert S, Billemont B, Leconte M, Larousserie F, Anract P, Alexandre J, Goldwasser F. Ambulatory administration of 5-day infusion ifosfamide+mesna: a pilot study in sarcoma patients. Cancer Chemother Pharmacol. 2010 Feb;65(3):491-5. doi: 10.1007/s00280-009-1054-1. Epub 2009 Jul 9. PMID: 19588140.
9. Edmonson JH, Ryan LM, Blum RH, Brooks JS, Shiraki M, Frytak S, Parkinson DR. Randomized comparison of doxorubicin alone versus ifosfamide plus doxorubicin or mitomycin, doxorubicin, and cisplatin against advanced soft tissue sarcomas. J Clin Oncol. 1993 Jul;11(7):1269-75. doi: 10.1200/JCO.1993.11.7.1269.
10. Judson I, Verweij J, Gelderblom H, Hartmann JT, Schöffski P, Blay JY, Kerst JM, Sufliarsky J, Whelan J, Hohenberger P, Krarup-Hansen A, Alcindor T, Marreaud S, Litière S, Hermans C, Fisher C, Hogendoorn PC, dei Tos AP, van der Graaf WT; European Organisation and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014 Apr;15(4):415-23.
11. Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, Link MP, Fryer CJ, Pritchard DJ, Gebhardt MC, Dickman PS, Perlman EJ, Meyers PA, Donaldson SS, Moore S, Rausen AR, Vietti TJ, Miser JS. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. N Engl J Med. 2003 Feb 20;348(8):694-701. doi: 10.1056/NEJMoa020890.
12. Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD, Trippett T, Hedrick EE, Filippa DA, Louie D, Gonzales M, Walits J, Coady-Lyons N, Qin J, Frank R, Bertino JR, Goy A, Noy A, O'Brien JP, Straus D, Portlock CS, Yahalom J. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. Blood 2001; 97:616-623.

13. Hagberg H, Gisselbrecht C; CORAL study group. Randomised phase III study of R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by high-dose therapy and a second randomisation to maintenance treatment with rituximab or not: an update of the CORAL study. Ann Oncol. 2006 May;17 Suppl 4: 31-2. doi: 10.1093/annonc/mdj996. PMID: 16702182.
14. P J Loehrer et al. Cisplatin plus etoposide with and without ifosfamide in extensive small-cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group study. J Clin Oncol 13, 2594-9(1995).
15. Luminais SN, Chen XT, Roman D, Ma B, Christ AB, Hu JS. Tumor lysis syndrome following ifosfamide monotherapy in metastatic osteosarcoma: a case report and review of the literature. J Med Case Rep. 2022 Jun 28;16(1):252.
16. Morgan LR, Harrison EF, Hawke JE, Hunter HL, Costanzi JJ, Plotkin D, Tucker WG, Worrall PM. Toxicity of single- vs. fractionated-dose ifosfamide in non-small cell lung cancer: a multi-center study. Semin Oncol. 1982 Dec;9(4 Suppl 1):66-70.
17. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, Langston AA, Nastoupil LJ, Rajotte M, Rolston KV, Strasfeld L, Flowers CR. Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2018 Oct 20;36(30):3043-3054.
18. Porta C, Bamias A, Danesh FR, Dębska-Ślizień A, Gallieni M, Gertz MA, Kielstein JT, Tesarova P, Wong G, Cheung M, Wheeler DC, Winkelmayer WC, Małyszko J., Conference Participants. KDIGO Controversies Conference on onco-nephrology: understanding kidney impairment and solid-organ malignancies, and managing kidney cancer. Kidney Int. 2020 Nov;98(5):1108-1119.
19. Meanwell CA, Blake AE, Kelly KA, et al. Prediction of ifosfamide/mesna-associated encephalopathy. Eur J Cancer Clin Oncol 1986; 22:815–9
20. Dupuis LL, Boodhan S, Holdsworth M, Robinson PD, Hain R, Portwine C, O'Shaughnessy E, Sung L., Pediatric Oncology Group of Ontario. Guideline for the prevention of acute nausea and vomiting due to antineoplastic medication in pediatric cancer patients. Pediatr Blood Cancer. 2013 Jul;60(7):1073-82.
21. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; Bethesda (MD): Apr 15, 2018. Ifosfamide.
22. Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, Bashir Q, Doll DC, Perry MC. Cardiotoxicity of cancer therapy. J Clin Oncol. 2005 Oct 20;23(30):7685-96.
23. Kataria PS, Kendre PP, Patel AA. Ifosfamide-Induced Encephalopathy Precipitated by Aprepitant: A Rarely Manifested Side Effect of Drug Interaction. J Pharmacol Pharmacother. 2017 Jan-Mar;8(1):38-40. doi: 10.4103/jpp.JPP_182_16. PMID: 28405136; PMCID: PMC5370329.
24. Dechant KL, Brogden RN, Pilkington T, Faulds D. Ifosfamide/mesna. A review of its antineoplastic activity, pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in cancer. Drugs. 1991 Sep;42(3):428-67.
25. Krens SD, Lassche G, Jansman FGA, Desar IME, Lankheet NAG, Burger DM, van Herpen CML, van Erp NP. Renal recommendations for anticancer drugs in patients with renal or hepatic impairment. Lancet Oncol. 2019 Apr;20(4): e200-e207. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30145-7. PMID: 30942181.
26. Ramirez OR, Farraye FA, Hayney MS, Caldera F. Inadvertent live vaccine administration in adult patients with inflammatory bowel disease on immunosuppressive therapy. Vaccine. 2024 Dec 2;42(26):126319. doi: 10.1016/j.vaccine.2024.126319. Epub 2024 Sep 7. PMID: 39244424.

ALTRETAMİN

Ömer SAÇLI [1]

GİRİŞ

Altretamin (hekzametilmelamin), refrakter over kanserinde antitümör aktivitesi gösterilmiş bir antitümör ajandır. Suda düşük çözünürlüğü nedeniyle ilaç oral yolla uygulanmaktadır. İnsanlar dâhil tüm hayvan türlerinde altretamin, oksidatif N-demetilasyona uğrayarak ara ürün olarak hidroksimetil türevlerinin oluşmasına neden olur. Hidroksimetilmelaminlerin, ilacın sitotoksik ve antitümör etkilerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Altretaminin oral uygulamadan sonra biyoyararlanımındaki hasta içi ve hastalar arası değişkenlik, ilacın etkili klinik kullanımında önemli bir dezavantaj oluşturmaktadır. Bu değişkenliğin büyük ölçüde ilk geçiş (first-pass) etkisine bağlı olduğu ve bu nedenle intravenöz uygulama ile aşılabileceği düşünülmektedir. Geçmişte ilacın intravenöz uygulanmasına yönelik girişimler başarılı olmamış olsa da, altretaminin yeni bir parenteral formülasyonunun kullanımıyla ilgili bazı araştırmalar halen devam etmektedir.

Altretamin (hekzametilmelamin) başta over kanseri olmak üzere deneysel ve insan tümörlerinde bir miktar etkinlik göstermiş bir antikanser ajandır.(1)İlk olarak ABD Ulusal Kanser Enstitüsü (National Cancer Institute, NCI) tarafından geliştirilmiş olup, son 25 yıldır bir antikanser ajan olarak sürekli değerlendirme altında tutulmaktadır. Altretaminin metabolizması ve farmakokinetiği gözden geçirilmekte ve ayrıca ilacın intravenöz formülasyonuna ilişkin öncü (preliminer) çalışmalar vurgulanmaktadır.

Etki Mekanizması

1. Kimyasal Özelikler

Altretamin yüksek derecede lipofilik olup, suda ve fizyolojik çözücülerde çözünürlüğü oldukça sınırlıdır. Bu nedenle yalnızca oral kullanım için mevcuttur. Altretaminin parenteral uygulanmasına yönelik çeşitli formülasyonlar değerlendirilmiş olmakla birlikte, ilaç seyreltilmiş hidroklorik asit içinde çözüldüğünde, oluşan hidroklorür tuzu insanlarda ciddi lokal irritasyon ve flebite yol açmaktadır.

NCI, altretaminin suda çözünebilen bir analoğu olan pentametilmelamini (PMM), parenteral uygulama yoluyla klinik değerlendirme amacıyla geliştirmiştir; ancak bu ajanın geliştirilmesi, şiddetli ve doza bağlı (doz sınırlayıcı) gastrointestinal ve santral sinir sistemi toksisiteleri nedeniyle sınırlı kalmıştır.(2) Altretamin, 50–100 mg'lık kapsüller halinde mevcuttur. (3) İlacın mikronize formunun, gastrointestinal emilimi artırdığı gösterilmiştir.(4)

2. Analitik Yöntemler

Altretamin, hayvanlar ve insanlardan elde edilen plazma ve doku örneklerinde, radyokimyasal yöntemler (halka ^{14}C ile işaretlenmiş bileşik kullanılarak) ve spektrofotometrik yöntemler ile kantitatif olarak belirlenmiştir.(5)

Altretaminin, hidroksimetil metabolitlerinin ve N-demetile metabolitlerinin analizi için, farklı labo-

[1] Uzm. Dr., Uşak Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, dromersacli@gmail.com, ORCID iD:0000-0001-6897-4176

DOI: 10.37609/akya.4400.c21590

toksisiteye yol açmıştır ve hematolojik toksisite sıklığı açısından da rejimler arasında fark saptanmamıştır.

Sisplatin içeren rejim ile tedavi edilen hastalarda görülen nefrotoksisite (%21) ve ototoksisite (%35), altretamin içeren rejimde gözlenmemiştir.

Ayrıca, trisiklik antidepresan veya monoamin oksidaz inhibitörü (MAOİ) ile birlikte altretamin alan 4 hastada şiddetli ortostatik hipotansiyon gelişmiştir. (20) İki hasta kemoterapi başlamadan önce antidepresan kullanmaktaydı; diğer iki hastaya ise kemoterapi başladıktan sonra antidepresan reçete edilmiştir. Antidepresan tedavisi kesildikten sonra tüm hastalarda kan basıncı normale dönmüştür.

Altretaminin insanlarda teratojenik etkileri bilinmemektedir; ancak hayvan çalışmalarından bazı veriler mevcuttur. Erkek sıçanlara 62 gün boyunca ağızdan 20–40 mg/kg/gün altretamin verilmesi (ancak 10 mg/kg/gün değil) fertilitede azalmaya yol açmıştır. En yüksek doz ise dişi sıçanlarda yaşayan fetüs sayısında azalmaya neden olmuştur.(21) Gebelik sırasında uygulanan altretamin, sıçanlarda hafif derecede teratojenik etki göstermiş, ancak tavşanlarda bu etki gözlenmemiştir. Altretamin, küçük hücreli akciğer kanserinin indüksiyon tedavisinde yalnızca sınırlı bir etkinlik göstermektedir ve akciğer kanseri tedavisinde kullanılan yerleşik kombinasyon rejimlerine altretamin eklenmesinin klinik bir fayda sağladığına dair kanıt yoktur.

Altretaminin başlıca doz sınırlayıcı toksisiteleri gastrointestinal, hematolojik ve nörolojiktir. Nörotoksik etkiler arasında periferik duysal nöropati, ataksi, baş dönmesi ve vertigo yer alır; ayrıca duygudurum bozuklukları da görülebilir. Bulantı ve kusma genellikle hafif–orta şiddettedir ve antiemetiklerle kontrol altına alınabilir.

Sonuç olarak altretamin, özellikle platin duyarlı olma potansiyeli bulunan ancak platin analoglarını tolere edemeyen over kanseri hastalarında kurtarma (salvage) tedavisinde faydalı olabilir. İleri evre over kanseri için platin bazlı indüksiyon kemoterapisi alan hastalarda ise altretamin eklenmesi, özellikle rezidüel hastalığı sınırlı olanlarda, uzun dönem sağkalımı artırabilir.

Altretaminin avantajı oral yolla uygulanabilmesi ve günümüzde önerilen dozlarda görece iyi tolere edilmesidir; bu da ilacın ayaktan tedavi şeklinde kullanılabilmesine olanak tanır. Bu nedenle altretamin, ileri evre over kanserli seçilmiş hastalarda, özellikle hangi hastaların daha çok fayda göreceği konusundaki deneyim arttıkça, sınırlı fakat yararlı bir role sahip olabilir.

KAYNAKLAR

1. R. H. Blum, R. B. Livingston, and S. K. Carter, "Hexamethylmelamine--a new drug with activity in solid tumors.," *Eur. J. Cancer*, vol. 9, no. 3, pp. 195–202, Mar. 1973, doi: 10.1016/s0014-2964(73)80019-2.
2. B. J. Foster, K. Clagett-Carr, D. Hoth, and B. Leyland-Jones, "Pentamethylmelamine: review of an aqueous analog of hexamethylmelamine.," *Cancer Treat. Rep.*, vol. 70, no. 3, pp. 383–9, Mar. 1986.
3. L. A. Hansen and T. E. Hughes, "Altretamine.," *DICP*, vol. 25, no. 2, pp. 146–52, Feb. 1991, doi: 10.1177/106002809102500209.
4. W. L. Wilson and J. G. De la Garza, "Phase I study of hexamethylmelamine (NSC-13875).," *Cancer Chemother. Rep.*, vol. 48, pp. 49–52, Oct. 1965.
5. J. F. Worzalla, B. D. Kaiman, B. M. Johnson, G. Ramirez, and G. T. Bryan, "Metabolism of hexamethylmelamine-ring-14C in rats and man.," *Cancer Res.*, vol. 34, no. 10, pp. 2669–74, Oct. 1974.
6. G. T. Bryan and A. L. Gorske, "Use of ion-exchange chromatography in the spectrophotometric assay for the antineoplastic agent, hexamethylmelamine, in biological fluids.," *J. Chromatogr.*, vol. 34, no. 1, pp. 67–71, Mar. 1968, doi: 10.1016/0021-9673(68)80010-x.
7. C. J. Rutty, I. R. Judson, G. Abel, P. M. Goddard, D. R. Newell, and K. R. Harrap, "Preclinical toxicology, pharmacokinetics and formulation of N2,N4,N6-trihydroxymethyl-N2,N4,N6-trimethylmelamine (trimelamol), a water-soluble cytotoxic s-triazine which does not require metabolic activation.," *Cancer Chemother. Pharmacol.*, vol. 17, no. 3, pp. 251–8, 1986, doi: 10.1007/BF00256694.
8. L. M. Lake, E. E. Grunden, and B. M. Johnson, "Toxicity and antitumor activity of hexamethylmelamine and its N-demethylated metabolites in mice with transplantable tumors.," *Cancer Res.*, vol. 35, no. 10, pp. 2858–63, Oct. 1975.
9. C. J. Rutty and T. A. Connors, "In vitro studies with hexamethylmelamine.," *Biochem. Pharmacol.*, vol. 26, no. 24, pp. 2385–91, Dec. 1977, doi: 10.1016/0006-2952(77)90446-4.
10. M. D'Incalci, E. Erba, G. Balconi, L. Morasca, and S. Garattini, "Time dependence of the in vitro cytotoxicity of hexamethylmelamine and its metabolites.," *Br. J. Cancer*, vol. 41, no. 4, pp. 630–5, Apr. 1980, doi: 10.1038/bjc.1980.106.
11. J. F. Worzalla, B. M. Johnson, G. Ramirez, and G. T. Bryan, "N-demethylation of the antineoplastic agent hexamethylmelamine by rats and man.," *Cancer Res.*, vol. 33, no. 11, pp. 2810–5, Nov. 1973.
12. M. D'Incalci, E. Erba, G. Balconi, L. Morasca, and S. Garattini, "Time dependence of the in vitro cytotoxicity of hexamethylmelamine and its metabolites.," *Br. J. Cancer*, vol. 41, no. 4, pp. 630–5, Apr. 1980, doi: 10.1038/bjc.1980.106.
13. J. Dubois *et al.*, "In vitro cytotoxicity of hexamethylmelamine (HMM) and its derivatives.," *Anticancer Res.*, vol. 10, no. 3, pp. 827–32, 1990.
14. W. P. McGuire *et al.*, "Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 334, no. 1, pp. 1–6, Jan. 1996, doi: 10.1056/NEJM199601043340101.

15. I. Vergote, A. Himmelmann, B. Frankendal, M. Scheistrøen, K. Vlachos, and C. Tropé, "Hexamethylmelamine as second-line therapy in platin-resistant ovarian cancer.," *Gynecol. Oncol.*, vol. 47, no. 3, pp. 282–6, Dec. 1992, doi: 10.1016/0090-8258 (92)90127-5.
16. B. L. Johnson, R. I. Fisher, R. A. Bender, V. T. DeVita, B. A. Chabner, and R. C. Young, "Hexamethylmelamine in alkylating agent-resistant ovarian carcinoma.," *Cancer*, vol. 42, no. 5, pp. 2157–61, Nov. 1978, doi: 10.1002/1097-0142(197811)42:5<2157::aid-cncr2820420511>3.0.co;2-7.
17. G. Bolis, M. D'Incalci, C. Belloni, and C. Mangioni, "Hexamethylmelamine in ovarian cancer resistant to cyclophosphamide and adriamycin.," *Cancer Treat. Rep.*, vol. 63, no. 8, pp. 1375–7, Aug. 1979.
18. R. G. van der Hoop, M. E. van der Burg, W. W. ten Bokkel Huinink, C. van Houwelingen, and J. P. Neijt, "Incidence of neuropathy in 395 patients with ovarian cancer treated with or without cisplatin.," *Cancer*, vol. 66, no. 8, pp. 1697–702, Oct. 1990, doi: 10.1002/1097-0142(19901015)66:8<1697::aid-cncr2820660808>3.0.co;2-g.
19. C. Sessa *et al.*, "Hexamethylmelamine, adriamycin, and cyclophosphamide (HAC) versus cis-dichlorodiamineplatinum, adriamycin, and cyclophosphamide (PAC) in advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial.," *Cancer Chemother. Pharmacol.*, vol. 14, no. 3, pp. 222–8, 1985, doi: 10.1007/BF00258120.
20. H. W. Bruckner and S. J. Schleifer, "Orthostatic hypotension as a complication of hexamethylmelamine antidepressant interaction.," *Cancer Treat. Rep.*, vol. 67, no. 5, p. 516, May 1983.
21. D. J. Thompson, I. L. Dyke, and J. A. Molello, "Reproduction and teratology studies on hexamethylmelamine in the rat and rabbit.," *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, vol. 72, no. 2, pp. 245–54, Feb. 1984, doi: 10.1016/0041-008x(84)90309-0.

THİO-TEPA

Mustafa Murat MIDIK[1]

MOLEKÜL

Aziridin ya da ethylenimine, iki karbon ve bir nitrojen atomunda oluşan bir siklik yapıdır. Aziridin içeren yapılar iki gruba sınıflandırılabilir;

1. Paylaşılmamış nitrojen elektronları ile konjugasyon yapabilen nitrojen sübstitüentler
2. Konjugasyona yapamayan basit aziridinler

ThioTEPA, azot sübstitüenti olarak fosfin sülfür içeren aktifleştirilmiş bir aziridindir ve degradasyon reaksiyonlarına girebilir. Asidik ortamda TEPA'nın hidrolizi ile oluşan bir metabolitidir. ThioTepa'nın stabilitesi ortamın pH değerlerine bağlıdır. Düşük pH'da aktive olan protonlanmış aziridinler, hızlıca halka açılma reaksiyonlarına giderler. Asidik ortamdan thioTepa'nın mono-, di- ve tri- klorid formları oluşur ve bunlar stabilizasyonu için önemlidir. Aktif halinde düşük pH'da ThioTEPA'nın intramoleküler alkilasyonu beş üyeli bir halka oluşturur ve hidrolizden sonra N,N'-dietilen, N"-2-merkaptoetilfosforamide dönüşür. Alkali ortamda thioTEPA dinlenme halinde olup degradasyon oluşturmaz. (Şekil 1)

İdrarda monoklorid ya da diklorid formlarda bulunur. Ph 7-12 arasında suda çözünür halde en stabildir. Fizyolojik pH ve plazmada 37°C'de yarı ömrü 5 gündür. (1)

Etki Mekanizması: Alkilleyici ajanların hedefleri DNA, RNA gibi nükleik asitlerdir. DNA ile birçok yolak üzerinden etkileşebilirler. Monofonksiyonel alkilasyonda imidazol halkası açılımı gerçekleşir ve DNA zincir makası açılır. Bifonksiyonel alkilleyiciler, Alkile edici maddeler, DNA sarmalının iki ipliği arasında, tek bir DNA ipliği içinde veya DNA ile proteinler arasında yer alabilen çapraz bağlar oluşturma yeteneğine sahiptir. Elektrofilik alkilleyici ajanların nükleik asitlerle reaksiyonlarının gerçekleştiği yer genellikle guaninin (Gua) nükleofilik N-7 pozisyonudur. Ancak, ThioTEPA 'nın nükleik asitlerle in vitro reaksiyonları, timinin N-1 pozisyonunda, sitidinin O-2 pozisyonunda, adenozinin (Ade) N1, N-6 veya N-7 pozisyonunda ve Guaninin N1, O-6 veya N-7 pozisyonunda multipl alkilasyonlara yol açmaktadır. Deoksiguanosin (dGuo) ile ThioTEPA karışımında, iki dGuo molekülü ve bir ThioTEPA molekülünden oluşan dimerler bulunmaktadır, bu da çapraz bağlanmanın ThioTEPA'nın DNA ile etkileşiminin olası bir yolu olduğunu göstermektedir. DNA'nın ThioTEPA ile reaksiyonu, Guaninin N-7 pozisyonunda ve Ade'nin N3 veya N-7 pozisyonunda alkilasyona neden olmaktadır. Bu nedenle çok işlevli bir alkilleyici ajandır ve DNA molekülleriyle çapraz bağlar oluşturma yeteneğine sahiptir. L1210 veya MCF-7 hücreleri ile inkübe edilmesiyle zincirler arası çapraz bağların oluşumu gözlemlenmiştir. Oysa ki önceki çalışmalarda ThioTEPA'nın aziridin için bir ön ilaç görevi gördüğü de öne sürülmüştür. Bu şekilde ThioTEPA, hidrolizden sonra hücre içinde salınan aziridin için hücreye nüfuz eden bir taşıyıcı görevi görür. Salınan aziridin, DNA ile reaksiyona girerek stabil bir Gua eklentisi oluşumuna, imidazol halkasının açılmasına ve DNA zincirinin parçalanmasına neden olabilmektedir. Hücre içinde aziridin, etanolamine hidrolize edilir; bu da daha sonra fosforillenir ve söz konusu lipit için normal hücresel sentez yoluyla

[1] Uzm. Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji BD., mmidik93@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-9529-7772

DOI: 10.37609/akya.4400.c21591

tümörler, tümör infiltrasyonu, mukozal inflamasyon ve mesaneden üretere idrar reflüsü ile artar. Doza bağlı kimyasal sistit (%1–69) görülebilir; hemorajik sistit ise nadirdir. İrritatif semptomların yönetimi için tedavi geciktirilebilir veya doz azaltılabilir. Nadir olarak eozinofilik sistit, azospermi, non-lenfositik lösemi ve miyelodisplastik sendrom bildirilmiştir.

Gastrointestinal toksisite:

Yüksek doz thiotepa ile çok yaygındır. Şiddetli bulantı, kusma ve diyare görülür. Hastaların çoğunda Grade 3–4 mukozit gelişir. Mukozit yönetimi total parenteral beslenme gerektirebilir.

Myelosupresyon:

Konvansiyonel thiotepa dozlarında primer doz sınırlayıcı toksisite olup yüksek dozda tüm hastalarda görülür. Anemi, nötropeni ve trombositopeni yaygındır. İyileşme süresi trombositler için 8–18 gün, nötrofiller için 8–11 gündür. Myelosupresyon kalıcı ve dirençli olabilir; enfeksiyon ve kanama nedeniyle ölümler bildirilmiştir. Nötropenik dönemde profilaktik anti-infektifler düşünülmelidir. Ayrıca trombosit ve eritrosit desteği ile G-CSF kullanımı kan değerlerinin toparlanmasına yardımcı olur.

Nörotoksisite:

Thiotepa lipofilik olduğundan IV uygulama sonrası kan-beyin bariyerini geçer ve beyin omurilik sıvısında plazma ile eşdeğer konsantrasyonlara ulaşır. Önceden beyin veya kraniospinal radyoterapi almış hastalarda nörotoksisite daha belirgin olabilir. Lökoensefalopati vakaları bildirilmiş ve bazıları ölümcül olmuştur. Ayrıca çok sayıda nöropsikiyatrik olay rapor edilmiştir: bilişsel bozukluk, hafıza kaybı, konfüzyon, deliryum, ajitasyon, halüsinasyon, anksiyete, ekstrapiramidal bozukluklar, konvülziyon, baş dönmesi, baş ağrısı, bulanık görme, ensefalopati ve parasteziler.

Deri toksisitesi:

Thiotepa deri yoluyla atılır ve yüksek doz alan hastaların terinde saptanmıştır. Deri toksisiteleri arasında döküntü (özellikle aksilla, kasık ve dirseklerde), pruritus, ürtiker, eritrodermik psoriasis, alopesi ve pigment bozuklukları bulunur. Ayrıca Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz gibi ciddi reaksiyonlar da bildirilmiştir. Mesleki (kazara) maruziyet sonrası da deri reaksiyonları rapor edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. van Maanen MJ, van Doesburg-Smits K, Damen JMA, et al. Stability of thiotepa and its metabolites in plasma and urine. Int J Pharm. 2000;200:187-194.
2. Farmer PB. Metabolism and reactions of alkylating agents. Pharmacol Ther. 1987;35:301-358.
3. Hemminki K, Ludlum DB. Covalent modification of DNA by antineoplastic agents. J Natl Cancer Inst. 1984;73:1021-1028.
4. Hemminki K. Reactions of ethyleneimine with guanosine and deoxyguanosine. Chem Biol Interact. 1984;48:249-260.
5. Sukhodub LF, Shelkovsky VS, Kosevich MV, et al. Nucleic acid base complexes with thiotepa as revealed by field ionisation mass spectrometry. Biomed Environ Mass Spectrom. 1986;13:167-170.
6. van Maanen MJ, Tijhof IM, Damen JMA, et al. A search for new metabolites of N,N′,N″- triethylenethiophosphoramide. Cancer Res. 1999;59:4720-4724.
7. Sykes M, Karnovsky D, Phillips F, et al. Clinical studies of triethylenephosphoramide and diethylenephosphoramide compounds with nitrogen mustard-like activity. Cancer. 1953;6:142-148.
8. Puckrin R, Stewart C, Owen C, et al. Improving the utilization and tolerability of thiotepa-based autologous stem cell transplantation in primary CNS lymphoma. Blood. 2023;142(Suppl 1):3595.
9. Kim DH, Park T, Hong J, et al. Autologous stem cell transplantation with thiotepa, busulfan, and cyclophosphamide conditioning in patients with central nervous system lymphoma: a phase II study. Ann Hematol. 2025;104:3843-3854.
10. Lyons AR, Edelstyn GA. Thiotepa in the treatment of advanced breast cancer. Br J Cancer. 1965;19:490- 495.
11. Veenema RJ, Dean AL, Uson AC, et al. Thiotepa bladder instillations: therapy and prophylaxis for superficial bladder tumours. J Urol. 1969;101:711-715.
12. Kottmeier HL. Treatment of ovarian cancer with thiotepa. Clin Obstet Gynecol. 1968;11:428-438.
13. Registry cohort study: *Outcomes Associated With Thiotepa-Based Conditioning in Patients With PCNSL*. Data from 603 adult patients, showing improved survival compared with BEAM regimen
14. Thomas AA, Abrey LE, Terziev R, et al. Multicenter phase II study of temozolomide and myeloablative chemotherapy with autologous stem cell transplant for newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma. Neuro Oncol. 2017;19(10):1380-1390.

MEKLORETAMİN

Vedat Buğra EROL [1]

GENEL BİLGİLER

Alkilleyici ajanlar, etki mekanizmaları ve kimyasal yapılarına göre; nitrojen mustardlar (NM), nitrozüreler, alkil sülfonatlar, triazinler, etileniminler, hidrazinler, benzoquinon içeren ajanlar, illudinler ve platin içeren bileşikler olarak sınıflandırılmaktadır. NM Birinci Dünya Savaşı yıllarında kimyasal bir savaş ajanı olarak geliştirilmiş, **maruziyet sonrası gözlerde, deride ve solunum yollarında ciddi hasarlara** yol açması nedeniyle son derece yıkıcı olduğu tespit edilerek 1925 yılında Cenevre Protokolü kapsamında yasaklanmıştır (1). NM ajanlar; mekloretamin, klorambusil, melfalan ve oksazafosforinler olan siklofosfamid, ifosfamid ve trofosfamidden oluşur. NM ajanların yapıları Şekil 1'de gösterilmektedir (2).

NM alkilleyicilerin prototipi olan mekloretamin, kanser tedavisinde kullanılan ilk kemoterapötik ilaçtır. 1940'lı yıllarda öncelikle lenfoma tedavisinde kullanılmış olup zamanla antikanser etkinliği; kronik miyelositer ve lenfositer lösemi, polisitemia vera ve bronkojenik karsinom tedavisi gibi farklı tümör tiplerinde de gösterilmiştir (3).

MOLEKÜLER ÖZELLİKLER

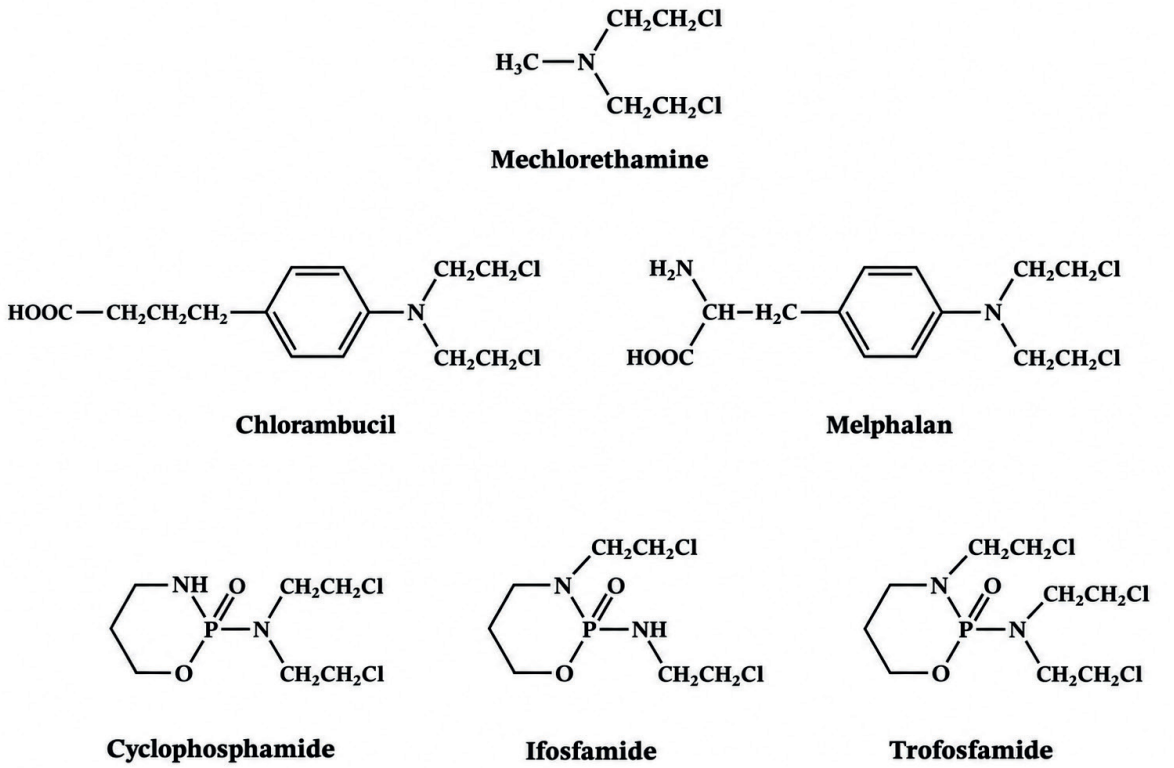
Nitrojen temelli alkilleyici ajanlar, direkt deoksiribonükleik asit (DNA) hasarına yol açarak hücre bölünmesini engelleyen ve hematolojik ile solid tümörlerin tedavisinde, genellikle diğer kemoterapötik ajanlarla kombinasyon halinde kullanılan ilaçlardır. Bu ajanlar, antitümör etkilerini hücre döngüsünün tüm fazlarında, özellikle N7 pozisyonundaki guanin rezidülerine alkil grubu ekleyerek gösterirler (4). Alkil grubunun eklenmesi DNA'da fragmantasyon, nükleotid yanlış eşleşmesine bağlı mutasyonlar veya DNA zincirleri arasında (inter-strand) ve aynı zincir içerisinde (intra-strand) hatalı çapraz bağların oluşumuna yol açmaktadır. Bu süreçlerin sonucunda DNA replikasyonu durmakta, hücre bölünmesi engellenmekte ve nihayetinde apoptoz ya da hücre ölümü meydana gelmektedir (4).

NM ilaçların etkisiyle hücrede apoptoz gelişimi temel olarak mitokondriyal kaspaz yolaklarının aktivasyonu ile gerçekleşmektedir. DNA hasarına bağlı olarak aktive olan kaspaz-9, efektör etkili kaspaz-3 ve kaspaz -7' yi aktive ederek apoptozu başlatır (5). Ayrıca bu ilaçlar reaktif oksijen radikalleri üretip, kanserli hücrelerde antioksidan kapasiteyi düşürürek de apoptoza neden olur (6).

NM ilaçlar, aralarında tiyoredoksin redüktazın da bulunduğu antioksidan enzimleri inhibe ederek oksidatif strese ve uzun süreli doku hasarına yol açarlar. Brimfield ve meslektaşları tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, NM'nin hücre içinde oluşturduğu azinidiyum iyon varyantları ile biyokimyasal benzerlik gösteren sülfonyum iyonlarının, karbon bazlı serbest radikallere enzimatik olarak indirgenmesinin, in vitro tampon ortamında sitokrom P450 redüktaz, NADPH ve spin tuzağı 4-POBN [α-(4-piridil-1-oksit)-N-tert-bütilnitron] aracılığıyla katalize edildiği gösterilmiştir. Ayrıca, oluşan karbon bazlı radikalle-

[1] Uzm. Dr., Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Yandal Asistan, vbugraerol@gmail.com
ORCID iD: 0000-0002-3793-5251

DOI: 10.37609/akya.4400.c21592



Şekil 1. *Nitrojen mustard türevi ajanların moleküler yapısı*

KAYNAKLAR

1. Lehmann F, Wennerberg J. Evolution of Nitrogen-Based Alkylating Anticancer Agents. *Processes*, 2021;2(9):377. doi:10.3390/pr9020377
2. Highley MS, Landuyt B, Prenen H, et al. The Nitrogen Mustards. *Pharmacological Reviews*, 2022;3(74):552–99. doi:10.1124/pharmrev.120.000121
3. Gilman A. The initial clinical trial of nitrogen mustard. *The American Journal of Surgery*, 1963;105:574–8. doi:10.1016/0002-9610(63)90232-0
4. Weber GF. DNA Damaging Drugs. In: Weber GF, editor. *Molecular Therapies of Cancer*. Cham: Springer International Publishing; 2015. p. 9–112. doi:10.1007/978-3-319-13278-5_2
5. Schwartz PS, Waxman DJ. Cyclophosphamide induces caspase 9-dependent apoptosis in 9L tumor cells. *Molecular Pharmacology*, 2001;6(60):1268–79. doi:10.1124/mol.60.6.1268
6. Zeelani R, Khan SN, Shaeib F, et al. Cyclophosphamide and acrolein induced oxidative stress leading to deterioration of metaphase II mouse oocyte quality. *Free Radical Biology and Medicine*, 2017;110:11–8. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2017.05.006
7. Brimfield AA, Soni SD, Trimmer KA, et al. Metabolic activation of sulfur mustard leads to oxygen free radical formation. *Free Radical Biology and Medicine*, 2012;4(52):811–7. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2011.11.031
8. Singh RK, Kumar S, Prasad DN, et al. Therapeutic journery of nitrogen mustard as alkylating anticancer agents: Historic to future perspectives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2018;151:401–33. doi:10.1016/j.ejmech.2018.04.001
9. Chen W, Balakrishnan K, Kuang Y, et al. Reactive oxygen species (ROS) inducible DNA cross-linking agents and their effect on cancer cells and normal lymphocytes. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2014;11(57):4498–510. doi:10.1021/jm401349g
10. Owens M, Thyagarajan A, Travers JB, et al. Mechanistic Insights and Pharmacological Approaches for Nitrogen and Sulfur Mustards and Their Implications as Therapeutic Agents. *Journal of Applied Toxicology*, 2025;8(45):1417–25. doi:10.1002/jat.4770
11. Li X, Ouyang Y, Wang X, et al. Design and synthesis of chromone-nitrogen mustard derivatives and evaluation of anti-breast cancer activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2022;229:114073. doi:10.1016/j.ejmech.2021.114073
12. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Mechlorethamine. In: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. [İnternet Kitap Bölümü].
13. Lessin SR, Duvic M, Guitart J, et al. Topical Chemotherapy in Cutaneous T-cell Lymphoma: Positive Results of a Randomized, Controlled, Multicenter Trial Testing the Efficacy and Safety of a Novel Mechlorethamine, 0.02%, Gel in Mycosis Fungoides. JAMA Dermatology, 2013;1(149):25–32. doi:10.1001/2013.jamadermatol.541
14. Querfeld C, Scarisbrick JJ, Assaf C, et al. Chlormethine Gel Versus Chlormethine Ointment for Treatment of Patients with Mycosis Fungoides: A Post-Hoc Analysis of Clinical Trial Data. *American Journal of Clinical Dermatology*, 2022;4(23):561–70. doi:10.1007/s40257-022-00687-y
15. Chen Y, Jia Y, Song W, et al. Therapeutic Potential of Nitrogen Mustard Based Hybrid Molecules. *Frontiers in Pharmacology*, 2018;9:1453. doi:10.3389/fphar.2018.01453
16. National Institute for Occupational Safety and Health

(NIOSH). Managing Exposures to Hazardous Drugs: Information for Healthcare Settings. *NIOSH Publications*, 2025. doi:10.26616/NIOSHPUB2023130

17. Assaf C, Booken N, Dippel E, et al. The optimal use of chlormethine gel for mycosis fungoides: An expert consensus from Germany, Austria and Switzerland (DACH region). *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 2022;5(20):579–86. doi:10.1111/ddg.14688
18. Vonderheid EC, Tan ET, Kantor AF, et al. Long-term efficacy, curative potential, and carcinogenicity of topical mechlorethamine chemotherapy in cutaneous T cell lymphoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1989;3(20):416–28. doi:10.1016/s0190-9622(89)70051-7
19. Nejad-Moghaddam A, Ajdari S, Tahmasbpour E, et al. Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells for Treatment of Airway Injuries in A Patient after Long-Term Exposure to Sulfur Mustard. *Cell Journal*, 2017;1(19):117–26. doi:10.22074/cellj.2016.4874
20. Goswami DG, Kumar D, Tewari-Singh N, et al. Topical nitrogen mustard exposure causes systemic toxic effects in mice. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 2015;2(67):161–70. doi:10.1016/j.etp.2014.11.006
21. Nourani MR, Mahmoodzadeh Hosseini H, Azimzadeh Jamalkandi S, et al. Cellular and molecular mechanisms of acute exposure to sulfur mustard: a systematic review. *Journal of Receptors and Signal Transduction*, 2017;2(37):200–16. doi:10.1080/10799893.2016.1212374
22. Babin MC, Ricketts K, Skvorak JP, et al. Systemic administration of candidate antivesicants to protect against topically applied sulfur mustard in the mouse ear vesicant model (MEVM). *Journal of Applied Toxicology*, 2000;20(Suppl 1):S141-144. doi:10.1002/1099-1263(200012)20:1+<::aid-jat666>3.0.co;2-g
23. Kumar P, Gautam A, Prakash CJ, et al. Ameliorative effect of DRDE 07 and its analogues on the systemic toxicity of sulphur mustard and nitrogen mustard in rabbit. *Human & Experimental Toxicology*, 2010;9(29):747–55. doi:10.1177/0960327109359641
24. Das LM, Binko AM, Traylor ZP, et al. Early indicators of survival following exposure to mustard gas: Protective role of 25(OH)D. *Toxicology Letters*, 2016;248:9–15. doi:10.1016/j.toxlet.2016.02.013
25. Pal A, Das LM, Chand NM, et al. Defining cutaneous molecular pathobiology of arsenicals using phenylarsine oxide as a prototype. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2016;313:111-124. doi:10.1016/j.taap.2016.10.010
26. Udasin RG, Wen X, Bircsak KM, et al. Nrf2 Regulates the Sensitivity of Mouse Keratinocytes to Nitrogen Mustard via Multidrug Resistance-Associated Protein 1 (Mrp1). *Toxicological Sciences*, 2016;1(149):202–12. doi:10.1093/toxsci/kfv226
27. Gong C, Gu Z, Zhang X, et al. HMSCs exosome-derived miR-199a-5p attenuates sulfur mustard-associated oxidative stress via the CAV1/NRF2 signalling pathway. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2023;15(27):2165–82. doi:10.1111/jcmm.17803

MELFALAN

Ülviye OFLAS [1]

GİRİŞ

Alkilleyici ajanlar, DNA'ya zarar veren sitotoksik ajanlardır ve proliferasyonu yüksek kanser hücrelerinde hücre apoptozuna yol açarlar. Melfalan (2-amino-3-[4-(bis[2-chloroethyl]amino) phenyl] propanoic acid) nitrojen mustardın fenilalanin türevidir. FDA tarafından 1964 yılında onaylanmıştır.

Melfalan multipl miyelom, amiloidoz, over kanseri, hodgkin lenfoma tedavisinde kullanılır. Ayrıca lokalize malign melanom ve ekstremitelerde lokalize yumuşak doku sarkomunda bölgesel arteriyel perfüzyon tedavisi olarak ve unrezektabl karaciğer metastazı olan uveal melanomda perkütan hepatik perfüzyon tedavisinde kullanılır.(1,2)

Yeni tanı almış multipl miyelom hastalarında standart tedavi yüksek doz kemoterapi ve ardından otolog hematopoetik hücre naklidir. Bu nedenle tüm multipl miyelom hastaları tanı anında otolog hematopoetik hücre nakli için uygun olup olmadıkları açısından değerlendirilmelidir.

Melfalan, yoğun miyelosupresif aktivitesi nedeniyle hematopoetik hücre transplantasyonu için hazırlık rejimlerinde en sık kullanılan ajanlardan biridir. Kemik iliğini yok etme kabiliyeti, geniş antitümör aktivitesi, güçlü immünsüpresif etkileri ve minimal ekstramedüller toksisitesi sebebiyle, melfalan allojenik kök hücre nakli ve otolog kök hücre nakli alanlarında kendine özgü bir rol bulmuştur. Tek ajan olarak melfalanın, allojenik kemik iliği naklinde greftin tutunmasını sağlayan yeterli düzeyde immünsupresif ve miyeloablatif olduğu bulunmuştur.(3,4)

ETKİ MEKANİZMASI

Melfalanın sitotoksik etkisi DNA çapraz bağlanması yoluyla ortaya çıkar ve L-lösin tipi taşıyıcılar aracılığıyla tümör hücrelerine taşınır.(5) Melfalan flufenamid, bifonksiyonel (Melfalan ve para-floro-L-fenilalaninden oluşan lipofilik bir dipeptidin etil esteri) bir alkilleyici ajan olarak etki gösteren bir antineoplastik ajandır. Daha önce J1 olarak adlandırılmıştır.

Melflufen hücrelere hızla girererek peptidazlar ve esterazlar tarafından aktif metabolitlere hidrolize edilir.(6) Lipofilik bir bileşik olan melflufen, hücre zarından hızlı bir şekilde yayılır. Hücre içine girdikten sonra, melflufen peptidazlar ve esterazlar tarafından hidrolize edilerek hidrofilik alkilleyici metabolitlere, çoğunlukla melfalan ve az miktarda desethyl-melflufen'e dönüşür, böylece kanser hücrelerindeki artan metabolik aktiviteyi kullanır. Hidrofilik metabolitlerin hücrelere tutulması, alkilleyici yüklerin güçlü ve çok hızlı şekilde birikmesine neden olur.(6–10) Melflufen potansiyeli, hidrofilik metabolitlerin birikmesi sebebiyle melfalan ve desethyl-melflufene göre artmaktadır. Hem pasif difüzyon hem de hidrofilik hücre zarını geçme kabiliyeti melfalan veya desethyl-melflufende sınırlıdır.(11) Melflufen yüksek oranda lipofilik olduğundan miyelom hücreleri tarafından hızlıca hücre içine alınır.(12)

Melflufenin, periferik kan hücrelerine kıyasla miyelom hücrelerine karşı daha yüksek sitotoksisite gösterdiği ve ayrıca melfalana dirençli miyelom hücrelerinde de etkinlik gösterdiği saptanmıştır. Melflufenin, melfalana kıyasla belirgin derecede, yaklaşık 50 kat daha sitotoksik olduğu bildirilmiştir.(13,14)

[1] Uzm. Dr., Düzce Atatürk Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, ulvyeoflas@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-3970-4780

DOI: 10.37609/akya.4400.c21593

hastalarda toplam melfalan dozunun %50'si uygulanmalıdır.(31)

Melfalan uygulaması sırasında, öncesinde ve sonrasında oral kriyoterapi uygulanması mukozitin şiddetini azaltmaktadır.(36) Sitoprotektif bir ajan olan oral amifostin de mukozitin şiddetini azaltabilir.(37)

KAYNAKLAR

1. Chen Y, Jia Y, Song W, Zhang L. Therapeutic Potential of Nitrogen Mustard Based Hybrid Molecules. Front Pharmacol. 2018;9:1453. doi:10.3389/fphar.2018.01453 PubMed PMID: 30618747; PubMed Central PMCID: PMC6304445.
2. Diethelm-Varela B, Ai Y, Liang D, Xue F. Nitrogen Mustards as Anticancer Chemotherapies: Historic Perspective, Current Developments and Future Trends. Curr Top Med Chem. 2019;19(9):691-712. doi:10.2174/1568026619666190401100519 PubMed PMID: 30931858.
3. Sarosy G, Leyland-Jones B, Soochan P, Cheson BD. The systemic administration of intravenous melphalan. J Clin Oncol. Kasım 1988;6(11):1768-82. doi:10.1200/JCO.1988.6.11.1768 PubMed PMID: 3054005.
4. Singhal S, Powles R, Treleaven J, Horton C, Swansbury GJ, Mehta J. Melphalan alone prior to allogeneic bone marrow transplantation from HLA-identical sibling donors for hematologic malignancies: alloengraftment with potential preservation of fertility in women. Bone Marrow Transplant. Aralık 1996;18(6):1049-55. PubMed PMID: 8971372.
5. Diethelm-Varela B, Ai Y, Liang D, Xue F. Nitrogen Mustards as Anticancer Chemotherapies: Historic Perspective, Current Developments and Future Trends. Curr Top Med Chem. 2019;19(9):691-712. doi:10.2174/1568026619666190401100519 PubMed PMID: 30931858.
6. Gullbo J, Wickström M, Tullberg M, Ehrsson H, Lewensohn R, Nygren P, vd. Activity of hydrolytic enzymes in tumour cells is a determinant for anti-tumour efficacy of the melphalan containing prodrug J1. J Drug Target. Temmuz 2003;11(6):355-63. doi:10.1080/10611860310001647140 PubMed PMID: 14668056.
7. Chauhan D, Ray A, Viktorsson K, Spira J, Paba-Prada C, Munshi N, vd. In vitro and in vivo antitumor activity of a novel alkylating agent, melphalan-flufenamide, against multiple myeloma cells. Clin Cancer Res. 01 Haziran 2013;19(11):3019-31. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-3752 PubMed PMID: 23584492; PubMed Central PMCID: PMC4098702.
8. Gullbo J, Dhar S, Luthman K, Ehrsson H, Lewensohn R, Nygren P, vd. Antitumor activity of the alkylating oligopeptides J1 (L-melphalanyl-p-L-fluorophenylalanine ethyl ester) and P2 (L-prolyl-m-L-sarcolysyl-p-L-fluorophenylalanine ethyl ester): comparison with melphalan. Anticancer Drugs. Eylül 2003;14(8):617-24. doi:10.1097/00001813-200309000-00006 PubMed PMID: 14501383.
9. Viktorsson K, Shah CH, Juntti T, Hååg P, Zielinska-Chomej K, Sierakowiak A, vd. Melphalan-flufenamide is cytotoxic and potentiates treatment with chemotherapy and the Src inhibitor dasatinib in urothelial carcinoma. Mol Oncol. Mayıs 2016;10(5):719-34. doi:10.1016/j.molonc.2015.12.013 PubMed PMID: 26827254; PubMed Central PMCID: PMC5423156.
10. Wickström M, Viktorsson K, Lundholm L, Aesoy R, Nygren H, Sooman L, vd. The alkylating prodrug J1 can be activated by aminopeptidase N, leading to a possible target directed release of melphalan. Biochem Pharmacol. 01 Mayıs 2010;79(9):1281-90. doi:10.1016/j.bcp.2009.12.022 PubMed PMID: 20067771.
11. Westermark U, Diao Y, Fasth KJ, Färnegårdh M, Färnegårdh K, Hammer K, vd. A rapid intracellular enrichment of alkylating payload is essential for melphalan flufenamide potency and mechanism of action. Biochem Biophys Res Commun. 14 Mayıs 2023;656:122-30. doi:10.1016/j.bbrc.2023.03.009 PubMed PMID: 37032581.
12. Wickström M, Nygren P, Larsson R, Harmenberg J, Lindberg J, Sjöberg P, vd. Melflufen - a peptidase-potentiated alkylating agent in clinical trials. Oncotarget. 12 Eylül 2017;8(39):66641-55. doi:10.18632/oncotarget.18420 PubMed PMID: 29029544; PubMed Central PMCID: PMC5630444.
13. Chauhan D, Ray A, Viktorsson K, Spira J, Paba-Prada C, Munshi N, vd. In vitro and in vivo antitumor activity of a novel alkylating agent, melphalan-flufenamide, against multiple myeloma cells. Clin Cancer Res. 01 Haziran 2013;19(11):3019-31. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-3752 PubMed PMID: 23584492; PubMed Central PMCID: PMC4098702.
14. Wickström M, Haglund C, Lindman H, Nygren P, Larsson R, Gullbo J. The novel alkylating prodrug J1: diagnosis directed activity profile ex vivo and combination analyses in vitro. Invest New Drugs. Haziran 2008;26(3):195-204. doi:10.1007/s10637-007-9092-1 PubMed PMID: 17922077.
15. Weber GF. DNA Damaging Drugs. Içinde: Molecular Therapies of Cancer [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2015 [a.yer 28 Ocak 2026]. s. 9-112. Erişim adresi: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-13278-5_2 doi:10.1007/978-3-319-13278-5_2
16. Ariel IM, Pack GT. Treatment of disseminated melanoma with phenylalanine mustard (melphelan) and autogenous bone marrow transplants. Surgery. Mayıs 1962;51:583-91. PubMed PMID: 13862259.
17. Gera S, Musch E, Osterheld HKO, Loos U. Relevance of the hydrolysis and protein binding of melphalan to the treatment of multiple myeloma. Cancer Chemother Pharmacol. Şubat 1989;23(2). doi:10.1007/BF00273521
18. Reece PhillipA, Hill HeatherS, Green RM, Morris RaymondG, Dale BarryM, Kotasek D, vd. Renal clearance and protein binding of melphalan in patients with cancer. Cancer Chemother Pharmacol. Ekim 1988;22(4). doi:10.1007/BF00254244
19. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, vd. High-Dose Chemotherapy with Hematopoietic Stem-Cell Rescue for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 08 Mayıs 2003;348(19):1875-83. doi:10.1056/NEJMoa022340
20. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, vd. Bortezomib plus Melphalan and Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma. N Engl J Med. 28 Ağustos 2008;359(9):906-17. doi:10.1056/NEJMoa0801479
21. Jain T, Alahdab F, Firwana B, Sonbol MB, Almader-Douglas D, Palmer J. Choosing a Reduced-Intensity Conditioning Regimen for Allogeneic Stem Cell Transplantation, Fludarabine/Busulfan versus Fludarabine Melphalan: A Systematic Review and Meta-Analysis. Biol Blood Marrow Transplant. Nisan 2019;25(4):728-33. doi:10.1016/j.bbmt.2018.11.016 PubMed PMID: 30471339.
22. Wadler S, Yeap B, Vogl S, Carbone P. Randomized trial of initial therapy with melphalan versus cisplatin-based combination chemotherapy in patients with advanced ovarian carcinoma: initial and long term results--Eastern Cooperative Oncology Group Study E2878. Cancer. 15 Şubat 1996;77(4):733-42. PubMed PMID: 8616766.
23. de Palo GM, de Lena M, Di Re F, Luciani L, Valagussa P, Bo-

nadonna G. Melphalan versus adriamycin in the treatment of advanced carcinoma of the ovary. Surg Gynecol Obstet. Aralık 1975;141(6):899-902. PubMed PMID: 1103333.

24. Moncrieff MD, Kroon HM, Kam PC, Stalley PD, Scolyer RA, Thompson JF. Isolated limb infusion for advanced soft tissue sarcoma of the extremity. Ann Surg Oncol. Ekim 2008;15(10):2749-56. doi:10.1245/s10434-008-0045-5 PubMed PMID: 18648882.
25. Hughes MS, Zager J, Faries M, Alexander HR, Royal RE, Wood B, vd. Results of a Randomized Controlled Multicenter Phase III Trial of Percutaneous Hepatic Perfusion Compared with Best Available Care for Patients with Melanoma Liver Metastases. Ann Surg Oncol. Nisan 2016;23(4):1309-19. doi:10.1245/s10434-015-4968-3
26. Moreau P, Fiere D, Bezwoda WR, Facon T, Attal M, Laporte JP, vd. Prospective randomized placebo-controlled study of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor without stem-cell transplantation after high-dose melphalan in patients with multiple myeloma. JCO. Şubat 1997;15(2):660-6. doi:10.1200/JCO.1997.15.2.660
27. Samuels BL, Bitran JD. High-dose intravenous melphalan: a review. JCO. Temmuz 1995;13(7):1786-99. doi:10.1200/JCO.1995.13.7.1786
28. Zager JS, Orloff M, Ferrucci PF, Choi J, Eschelman DJ, Glazer ES, vd. Efficacy and Safety of the Melphalan/Hepatic Delivery System in Patients with Unresectable Metastatic Uveal Melanoma: Results from an Open-Label, Single-Arm, Multicenter Phase 3 Study. Ann Surg Oncol. Ağustos 2024;31(8):5340-51. doi:10.1245/s10434-024-15293-x PubMed PMID: 38704501; PubMed Central PMCID: PMC11249544.
29. Kergueris MF, Milpied N, Moreau P, Harousseau JL, Larousse C. Pharmacokinetics of high-dose melphalan in adults: influence of renal function. Anticancer Res. 1994;14(6A):2379-82. PubMed PMID: 7825976.
30. Gera S, Musch E, Osterheld HK, Loos U. Relevance of the hydrolysis and protein binding of melphalan to the treatment of multiple myeloma. Cancer Chemother Pharmacol. 1989;23(2):76-80. doi:10.1007/BF00273521 PubMed PMID: 2910515.
31. Dimopoulos MA, Richardson PG, Schlag R, Khuageva NK, Shpilberg O, Kastritis E, vd. VMP (Bortezomib, Melphalan, and Prednisone) is active and well tolerated in newly diagnosed patients with multiple myeloma with moderately impaired renal function, and results in reversal of renal impairment: cohort analysis of the phase III VISTA study. J Clin Oncol. 20 Aralık 2009;27(36):6086-93. doi:10.1200/JCO.2009.22.2232 PubMed PMID: 19858394.
32. King PD, Perry MC. Hepatotoxicity of chemotherapy. Oncologist. 2001;6(2):162-76. doi:10.1634/theoncologist.6-2-162 PubMed PMID: 11306728.
33. Abate ME, Paioli A, Cammelli S, Cesari M, Longhi A, Palmerini E, vd. Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease after high-dose intravenous busulfan/melphalan conditioning therapy in high-risk Ewing Sarcoma. Bone Marrow Transplant. Mayıs 2018;53(5):591-9. doi:10.1038/s41409-017-0066-4 PubMed PMID: 29335623.
34. Steward W, Scarffe J, Dirix L, Chang J, Radford J, Bonnem E, vd. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) after high-dose melphalan in patients with advanced colon cancer. Br J Cancer. Mayıs 1990;61(5):749-54. doi:10.1038/bjc.1990.167
35. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, vd. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases. 15 Şubat 2011;52(4):e56-93. doi:10.1093/cid/cir073
36. Lilleby K, Garcia P, Gooley T, McDonnnell P, Taber R, Holmberg L, vd. A prospective, randomized study of cryotherapy during administration of high-dose melphalan to decrease the severity and duration of oral mucositis in patients with multiple myeloma undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 01 Haziran 2006;37(11):1031-5. doi:10.1038/sj.bmt.1705384
37. Phillips GL, Meisenberg B, Reece DE, Adams VR, Badros A, Brunner J, vd. Amifostine and autologous hematopoietic stem cell support of escalating-dose melphalan: A phase I study. Biology of Blood and Marrow Transplantation. Temmuz 2004;10(7):473-83. doi:10.1016/j.bbmt.2004.03.001

KLORAMBUSİL

Mehmet Haluk YÜCEL [1]

MOLEKÜL ÖZELLİĞİ

Klorambusil ($C_{14}H_{19}Cl_2NO_2$), aromatik yapıda bir nitrojen mustard analoğudur. Alkilleyici ajanlar sınıfında yer alan kemoterapötik bir ilaç olup ticari olarak Leukeran® adıyla bilinmektedir. Oral yoldan uygulanır ve yaklaşık %75 oranında yüksek biyoyararlanıma sahiptir. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır ve hepatik metabolizmaya uğrar. Burada aktif metaboliti fenilasetik asid mustard'a metabolize olur. **(1,2,3)**

ETKİ MEKANİZMASI

Klorambusil, bifonksiyonel alkilleyici ajan olarak DNA'nın guanin bazlarında alkilasyon yapar ve intra ve interstrand DNA çapraz bağları oluşturur. Bu durum DNA replikasyonu ve transkripsiyonunu inhibe ederek hücre ölümüne yol açar. Hücre döngüsünden bağımsız olarak etkilidir ve tüm hücre siklusu fazlarında sitotoksik aktivite gösterir. **(4,5)**

DİRENÇ MEKANIZMALARI

İlacın hücre içine alımının azalması, DNA tamir mekanizmalarının artmış aktivitesi, glutatyon ve sülfhidril içeren proteinlerin artmış ekspresyonudur. **(3)**

Eichhorst ve ark. tarafından Alman KLL Çalışma Grubu (GCLLSG) öncülüğünde yürütülen çok merkezli faz III çalışma, klinik çalışmalarda sıklıkla yetersiz temsil edilen 65 yaş üzeri KLL hastalarında birinci basamak fludarabin tedavisini klorambusil ile karşılaştırmayı amaçlamıştır. Medyan yaşı 70 olan toplam 193 hasta, fludarabin (25 mg/m², 5 gün IV, 28 günde bir, toplam 6 kür) veya klorambusil (0,4 mg/kg'dan başlayıp 0,8 mg/kg'a artırılabilen dozda, 15 günde bir, toplam 12 ay) almak üzere randomize edilmiştir. Fludarabin kolunda toplam yanıt ve tam yanıt oranları klorambusile kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (toplam yanıt %72'ye karşı %51; tam yanıt %7'ye karşı %0). Klorambusil kolunda tedavi başarısızlığına kadar geçen süre daha kısa saptanmış (11 aya karşı 18 ay), ancak progresyonsuz sağkalım açısından iki kol arasında anlamlı fark izlenmemiştir (19 aya karşı 18 ay). Ayrıca fludarabin tedavisi genel sağkalımı artırmamış, hatta fludarabin kolunda medyan genel sağkalım daha kısa olmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (46 aya karşı 64 ay). Bu sonuçlar, yaşlı KLL hastalarında fludarabin monoterapisinin klorambusile kıyasla yanıt oranlarını artırmasına rağmen belirgin bir klinik sağkalım avantajı sağlamadığını düşündürmektedir.**(6)**

Goede ve ark. tarafından yapılan randomize faz III çalışmada, eşlik eden komorbiditeleri bulunan ve daha önce tedavi almamış kronik lenfositik lösemi (KLL) hastalarında, klorambusil ile kombine edilen anti-CD20 monoklonal antikor obinutuzumabın, rituksimab ve klorambusil monoterapisine kıyasla etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. CIRS skoru >6 olan veya kreatinin klerensi 30–69 mL/dk arasında bulunan toplam 781 hasta, klorambu-

[1] Uzm. Dr., İstanbul Medipol Üniversitesi, Medipol Mega Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, mhalukyucel@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-6880-7204

DOI: 10.37609/akya.4400.c21594

KAYNAKLAR

1. Davies, I. D., J. Po Allanson, and R. C. Causon. "Rapid determination of the anti-cancer drug chlorambucil (Leukeran™) and its phenyl acetic acid mustard metabolite in human serum and plasma by automated solid-phase extraction and liquid chromatography–tandem mass spectrometry." *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications* 732.1 (1999): 173-184.
2. McEvoy, G. "Drug Information. Bethesda, Maryland: American Society of Health-System Pharmacists." *Inc. AHFS Drug Inf* 22 (2006): 975-978.
3. Chu E, DeVita VT Jr, editors. *Physicians' Cancer Chemotherapy Drug Manual.* 2nd ed. Burlington (MA): Jones & Bartlett Learning; 2019.
4. GlaxoSmithKline Inc. LEUKERAN® Product Monograph. Mississauga, Ontario; 7 January 2002.
5. Begleiter, A., Mowat, M., Israels, L. G., & Johnston, J. B. (1996). Chlorambucil in chronic lymphocytic leukemia: mechanism of action. *Leukemia & lymphoma*, *23*(3-4), 187-201.
6. Eichhorst BF, et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2009;114(16):3382-3391.
7. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med.* 2014;370(12):1101-1110.
8. Hillmen P, et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet.* 2015;385(9980):1873-1883.
9. Hillmen P, Gribben JG, Follows GA, et al. Rituximab plus chlorambucil as first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia: final analysis of an open-label phase II study. *J Clin Oncol.* 2014;32(12):1236-1241.
10. Zucca E, Conconi A, Martinelli G, et al. Final results of the IELSG-19 randomized trial of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: improved event-free and progression-free survival with rituximab plus chlorambucil versus either chlorambucil or rituximab monotherapy. *J Clin Oncol.* 2017;35(17):1905-1912.
11. Leblond V, et al. Results of a randomized trial of chlorambucil versus fludarabine for patients with untreated Waldenström macroglobulinemia, marginal zone lymphoma, or lymphoplasmacytic lymphoma. *J Clin Oncol.* 2013;31(3):301-307.
12. Burger, Jan A., et al. "Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study." *Leukemia* 34.3 (2020): 787-798.
13. Herrstedt J, et al. 2023 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting. *ESMO Open.* 2024;9(2):102195.
14. Kilickap S, Kurt M, Aksoy S, Erman M, Turker A. Extensive exfoliative dermatitis induced by chlorambucil. *Am J Hematol.* 2006;81(11):891-892.
15. Kumar S, Kapoor P, Batrani M. Chlorambucil-induced psoriasis: a rare entity. *Indian J Pharmacol.* 2020;52(5):437-438.
16. Olsen MM, LeFebvre KB, Brassil KJ. Chemotherapy and immunotherapy guidelines: and recommendations for practice. 2023.
17. Shafqat H, Olszewski AJ. Chlorambucil-induced acute interstitial pneumonitis. *Case Rep Hematol.* 2014;2014:575417.
18. Al-Sawaf, Othman, et al. "Prevention and management of tumor lysis syndrome in patients with CLL and coexisting conditions treated with venetoclax-obinutuzumab or chlorambucil-obinutuzumab: results from the randomized CLL14 trial." *Blood* 134 (2019): 4315.
19. Berk, Paul D., et al. "Increased incidence of acute leukemia in polycythemia vera associated with chlorambucil therapy." *New England Journal of Medicine* 304.8 (1981): 441-447.
20. Levin, Mark, and Diana Libster. "Allergic reaction to chlorambucil in chronic lymphocytic leukemia presenting with fever and lymphadenopathy." *Leukemia & lymphoma* 46.8 (2005): 1195-1197.
21. Selby P, et al. ChlVPP combination chemotherapy for Hodgkin's disease: Long term results. *Br J Cancer.* 1990;62(2):279-285.
22. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma.* Version 2.2026. Plymouth Meeting, PA: NCCN; 2025.

BUSULFAN

Zeynep Sıla GÖKDERE [1]

GİRİŞ

Busulfan İle İlgili Genel Bilgiler

Busulfan, hematopoetik kök hücre nakli (HSCT) için hazırlık tedavisinde yüksek dozlarda yaygın olarak kullanılan bifonksiyonel bir DNA alkilleyici ajandır (1). Busulfanın kimyasal yapısı bir bütan zincirinin zıt uçlarında yer değiştirebilen 2 metan sülfonat grubu içerir. Bu grupların hidrolizi DNA moleküllerini alkilleyen ve hasar veren pozitif yüklü karbonyum iyonları üretir (2). Busulfanın alkilleyici aktivitesi hücre replikasyonunda, DNA hasarının onarımında ve gen transkripsiyonunda değişikliklere neden olur (3).

Busulfan, karaciğerde glutatyon (GSH) ile glutatyon transferaz A1 (GSTA1) yoluyla konjugasyon yoluyla metabolize edilir (4). Oluşan konjugat karaciğerde kapsamlı oksidatif metabolizmaya uğrar. İnsanlarda değişmemiş busulfanın yalnızca %2'si idrarla eliminasyona uğrar. İdrar metabolitleri arasında sülfolan, 3-hidroksi-sülfolan ve tetrahidrotiofen-1-oksit bulunmaktadır. Busulfan klirensi %25'lik bir varyasyon katsayısı göstermektedir. İnfüzyon hızı klirensi etkiler; bu da standartlaştırılmış uygulama programlarına duyulan ihtiyacı gösterir (2).

Alkilleyici ajan Busulfan, başlangıçta oral formu ile KML tedavisinde kullanıma girmiş olmakla birlikte, 1980'lerin sonlarında oral siklofosfamid ile birlikte transplantasyon öncesi miyeloablatif ajan olarak kullanılmaya başlanmıştır ve bu kombinasyon o dönemden beri standart bir HSCT hazırlık rejimi olarak kullanılmaktadır (6,7). Günümüzde oral Busulfan kullanımı, KML ve miyeloproliferatif neoplazmların palyatif tedavisiyle sınırlı kalmaktadır (5). Busulfanın oral yolla uygulanması, önemli gastrointestinal toksisiteye (özellikle bulantı, kusma) ve daha yüksek sinüzoidal obstrüksiyon sendromuna neden olur; aynı zamanda oral uygulamanın neden olduğu bulantı ve kusma gibi yan etkiler, öngörülemeyen sistemik biyoyararlanıma yol açar (8,9). İntravenöz (IV) busulfan, ABD'deki MD Anderson Kanser Merkezi'nde geliştirilmiş, 1999 yılında ABD FDA tarafından onaylanmış ve HSCT yapılan hastalarda hazırlık tedavisinde oral busulfana göre önemli bir ilerleme sağlamıştır. Aynı zamanda IV Busulfan'ın oral forma göre farmakokinetik değişkenliği ve toksisite profilini anlamlı ölçüde iyileştirmiştir (1,5,10).

Busulfanın farmakokinetik özelliklerindeki bireyler arası farklılıklar nedeniyle metabolizması değişkenlik göstermektedir. Bu farmakokinetik farklılıkların ardındaki hipotez, Busulfan'ın glutatyon S-transferaz ve sitokrom P450 gibi hepatik enzimler aracılığıyla metabolize edilmesidir (8,11). Oral yolla uygulama ile Busulfan'ın biyoyararlanımındaki bireyler arası değişkenlik 10 kattan fazla iken, intravenöz formülasyon ile bu değişkenlik 2 ila 2,5 katına düşmüştür (12). Busulfan tedavisinin bireyler arası değişkenliğinin fazla olması, ilacın terapötik aralığının dar olması ve doz optimizasyonunu sağlayabilmek için terapötik ilaç izlemi standart hale gelmiştir; hedef plazma düzeyine ulaşmak için kullanılır (13). Busulfan tedavisinin AUC'ye göre verilmesi, her hasta için dozun bireyselleştirilmesine olanak sağlamıştır. Bu-

[1] Dr., Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD., silagokdere@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-8868-988X

DOI: 10.37609/akya.4400.c21595

düzeyde kalması ve etkinliğinin daha iyi olması nedeniyle oral Busulfan kullanımı KML ve miyeloproliferatif neoplazmların palyatif tedavisiyle sınırlandırılmıştır.

Busulfan, AML, MDS, lenfomalar ve multipl miyelom gibi hematolojik malignitelerde siklofosfamid veya fludarabin/klofarabin ile kombinasyon halinde yaygın olarak kullanılır. Nakil öncesi hastalık kontrolünü güçlendirir ve nakil başarısına katkı sağlar. Ayrıca klinik önemini korumaktadır. Seçilmiş miyeloproliferatif hastalıklarda (esansiyel trombositemi, polisitemia vera vb.) ikinci basamak seçenek olarak da yer bulmaktadır.

Busulfan, kemik iliği, gastrointestinal sistem, karaciğer, akciğer, deri, mesane, merkezi sinir sistemi ve over gibi farklı doku ve organları etkileyen çeşitli yan etkilere neden olabilir. Busulfanın klinik değerinin sürdürülebilmesi, dar terapötik aralığı ve bireyler arası farmakokinetik değişkenlik nedeniyle tedavinin kişiselleştirilmesine bağlıdır. İntravenöz uygulama ile maruziyetin daha kontrollü hale gelmesi, AUC temelli doz ayarlaması ve TDM'nin standartlaşması, etkinlik–toksisite dengesini optimize ederek hepatotoksisite/SOS, nöbet ve pulmoner toksisite gibi ciddi advers olayların riskini azaltmayı amaçlar. Sonuç olarak, uygun hasta seçimi, eşlik eden ilaç etkileşimlerinin yönetimi ve TDM destekli doz bireyselleştirmesi ile busulfan nakil pratiğinde etkinliği yüksek ve güvenliği yönetilebilir bir ajan olarak merkezi rolünü sürdürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ciurea SO, Andersson BS. Busulfan in hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. Mayıs 2009;15(5):523-36.
2. Myers AL, Kawedia JD, Champlin RE, Kramer MA, Nieto Y, Ghose R, vd. Clarifying busulfan metabolism and drug interactions to support new therapeutic drug monitoring strategies: a comprehensive review. Expert Opin Drug Metab Toxicol. Eylül 2017;13(9):901-23.
3. Galaup A, Paci A. Pharmacology of dimethanesulfonate alkylating agents: busulfan and treosulfan. Expert Opin Drug Metab Toxicol. Mart 2013;9(3):333-47.
4. Hassan M, Ehrsson H. Metabolism of 14C-busulfan in isolated perfused rat liver. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 1987;12(1):71-6.
5. Smita P, Narayan PA, J K, Gaurav P. Therapeutic drug monitoring for cytotoxic anticancer drugs: Principles and evidence-based practices. Front Oncol. 2022;12:1015200.
6. Tutschka PJ, Copelan EA, Klein JP. Bone marrow transplantation for leukemia following a new busulfan and cyclophosphamide regimen. Blood. Kasım 1987;70(5):1382-8.
7. Pasquini MC, Le-Rademacher J, Zhu X, Artz A, DiPersio J, Fernandez HF, vd. Intravenous Busulfan-Based Myeloablative Conditioning Regimens Prior to Hematopoietic Cell Transplantation for Hematologic Malignancies. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. Ağustos 2016;22(8):1424-30.
8. Seydoux C, Battegay R, Halter J, Heim D, Rentsch KM, Passweg JR, vd. Impact of busulfan pharmacokinetics on outcome in adult patients receiving an allogeneic hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant. Haziran 2022;57(6):903-10.
9. Kashyap A, Wingard J, Cagnoni P, Roy J, Tarantolo S, Hu W, vd. Intravenous versus oral busulfan as part of a busulfan/cyclophosphamide preparative regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: decreased incidence of hepatic venoocclusive disease (HVOD), HVOD-related mortality, and overall 100-day mortality. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. 2002;8(9):493-500.
10. Bhagwatwar HP, Phadungpojna S, Chow DS, Andersson BS. Formulation and stability of busulfan for intravenous administration in high-dose chemotherapy. Cancer Chemother Pharmacol. 1996;37(5):401-8.
11. Kim MG, Kwak A, Choi B, Ji E, Oh JM, Kim K. Effect of glutathione S-transferase genetic polymorphisms on busulfan pharmacokinetics and veno-occlusive disease in hematopoietic stem cell transplantation: A meta-analysis. Basic Clin Pharmacol Toxicol. Haziran 2019;124(6):691-703.
12. Madden T, de Lima M, Thapar N, Nguyen J, Roberson S, Couriel D, vd. Pharmacokinetics of once-daily IV busulfan as part of pretransplantation preparative regimens: a comparison with an every 6-hour dosing schedule. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. Ocak 2007;13(1):56-64.
13. McCune JS, Quinones CM, Ritchie J, Carpenter PA, van Maarseveen E, Yeh RF, vd. Harmonization of Busulfan Plasma Exposure Unit (BPEU): A Community-Initiated Consensus Statement. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. Eylül 2019;25(9):1890-7.
14. Agema BC, Koch BCP, Mathijssen RHJ, Koolen SLW. From Prospective Evaluation to Practice: Model-Informed Dose Optimization in Oncology. Drugs. Nisan 2025;85(4):487-503.
15. Ljungman P, Hassan M, Békássy AN, Ringdén O, Oberg G. High busulfan concentrations are associated with increased transplant-related mortality in allogeneic bone marrow transplant patients. Bone Marrow Transplant. Aralık 1997;20(11):909-13.
16. Grochow LB. Busulfan disposition: the role of therapeutic monitoring in bone marrow transplantation induction regimens. Semin Oncol. Ağustos 1993;20(4 Suppl 4):18-25; quiz 26.
17. Slattery JT, Sanders JE, Buckner CD, Schaffer RL, Lambert KW, Langer FP, vd. Graft-rejection and toxicity following bone marrow transplantation in relation to busulfan pharmacokinetics. Bone Marrow Transplant. Temmuz 1995;16(1):31-42.
18. Bridi G das P, Fonseca EKUN, Kairalla RA, Amaral AF, Baldi BG. Drug-induced lung disease: a narrative review. J Bras Pneumol Publicacao Of Soc Bras Pneumol E Tisilogia. 2024;50(4):e20240110.
19. Fernandez HF, Tran HT, Albrecht F, Lennon S, Caldera H, Goodman MS. Evaluation of safety and pharmacokinetics of administering intravenous busulfan in a twice-daily or daily schedule to patients with advanced hematologic malignant disease undergoing stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. 2002;8(9):486-92.

20. Iwamoto T, Hiraku Y, Oikawa S, Mizutani H, Kojima M, Kawanishi S. DNA intrastrand cross-link at the 5'-GA-3' sequence formed by busulfan and its role in the cytotoxic effect. Cancer Sci. Mayıs 2004;95(5):454-8.
21. Puyo S, Montaudon D, Pourquier P. From old alkylating agents to new minor groove binders. Crit Rev Oncol Hematol. Ocak 2014;89(1):43-61.
22. Kaulen LD, Baehring JM. Treatment Options for Recurrent Primary CNS Lymphoma. Curr Treat Options Oncol. Kasım 2022;23(11):1548-65.
23. Alvarez-Larrán A, Martínez-Avilés L, Hernández-Boluda JC, Ferrer-Marín F, Antelo ML, Burgaleta C, vd. Busulfan in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia refractory or intolerant to hydroxyurea. Ann Hematol. Aralık 2014;93(12):2037-43.
24. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. Eylül 2023;98(9):1465-87.
25. Douglas G, Harrison C, Forsyth C, Bennett M, Stevenson W, Hounsell J, vd. Busulfan is effective second-line therapy for older patients with Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms intolerant of or unresponsive to hydroxyurea. Leuk Lymphoma. Ocak 2017;58(1):89-95.
26. D'Souza A, Fretham C, Lee SJ, Arora M, Brunner J, Chhabra S, vd. Current Use of and Trends in Hematopoietic Cell Transplantation in the United States. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. Ağustos 2020;26(8):e177-82.
27. Ladenstein R, Pötschger U, Pearson ADJ, Brock P, Luksch R, Castel V, vd. Busulfan and melphalan versus carboplatin, etoposide, and melphalan as high-dose chemotherapy for high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): an international, randomised, multi-arm, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. Nisan 2017;18(4):500-14.
28. Rambaldi A, Grassi A, Masciulli A, Boschini C, Micò MC, Busca A, vd. Busulfan plus cyclophosphamide versus busulfan plus fludarabine as a preparative regimen for allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. Kasım 2015;16(15):1525-36.
29. Beelen DW, Trenschel R, Stelljes M, Groth C, Masszi T, Reményi P, vd. Treosulfan or busulfan plus fludarabine as conditioning treatment before allogeneic haemopoietic stem cell transplantation for older patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplastic syndrome (MC-FludT.14/L): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. Lancet Haematol. Ocak 2020;7(1):e28-39.
30. Andersson BS, Thall PF, Ma J, Valdez BC, Bassett R, Chen J, vd. A randomized phase III study of pretransplant conditioning for AML/MDS with fludarabine and once daily IV busulfan ± clofarabine in allogeneic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. Ağustos 2022;57(8):1295-303.
31. Xuan L, Dai M, Jiang E, Wang Y, Huang F, Fan Z, vd. The effect of granulocyte-colony stimulating factor, decitabine, and busulfan-cyclophosphamide versus busulfan-cyclophosphamide conditioning on relapse in patients with myelodysplastic syndrome or secondary acute myeloid leukaemia evolving from myelodysplastic syndrome undergoing allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Haematol. Mart 2023;10(3):e178-90.
32. HLA-Haploidentik Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Geçiren AML Hastalarında Busulfan Artı Fludarabin ile Busulfan Artı Siklofosfamid Tedavisinin Karşılaştırılması: Çok Merkezli Randomize Faz III Çalışması - PubMed [İnternet]. [a.yer 28 Ocak 2026]. Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37335960/
33. Zhang H, Fan Z, Huang F, Han L, Xu Y, Xu N, vd. Busulfan Plus Cyclophosphamide Versus Total Body Irradiation Plus Cyclophosphamide for Adults Acute B Lymphoblastic Leukemia: An Open-Label, Multicenter, Phase III Trial. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 Ocak 2023;41(2):343-53.
34. Germeraad RS, Demandt AMP, Rouhl RPW. Phenytoin as seizure prophylaxis in hematopoietic stem cell transplantation with busulfan conditioning. Front Neurol. 2022;13:928550.
35. Bashir Q, Thall PF, Milton DR, Fox PS, Kawedia JD, Kebriaei P, vd. Conditioning with busulfan plus melphalan versus melphalan alone before autologous haemopoietic cell transplantation for multiple myeloma: an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Haematol. Mayıs 2019;6(5):e266-75.
36. Shimada T, Masaki T, Koyamada R, Ishikawa K, Yamanaka S, Sato K, vd. Comparison of Myeloablative Busulfan/Cyclophosphamide and Busulfan/Fludarabine for Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. Transplant Cell Ther. 03 Aralık 2025;S2666-6367(25)01636-7.
37. Akiyama K, Kume T, Fukaya M, Shiki I, Enami T, Tatara R, vd. Comparison of levetiracetam with phenytoin for the prevention of intravenous busulfan-induced seizures in hematopoietic cell transplantation recipients. Cancer Chemother Pharmacol. Ekim 2018;82(4):717-21.
38. Diaconescu R, Flowers CR, Storer B, Sorror ML, Maris MB, Maloney DG, vd. Morbidity and mortality with nonmyeloablative compared with myeloablative conditioning before hematopoietic cell transplantation from HLA-matched related donors. Blood. 01 Eylül 2004;104(5):1550-8.
39. Valdez BC, Tang X, Li Y, Murray D, Liu Y, Popat U, vd. Epigenetic modification enhances the cytotoxicity of busulfan and4-hydroperoxycyclophosphamide in AML cells. Exp Hematol. Kasım 2018;67:49-59.e1.
40. Mitsuhashi K, Kako S, Shigematsu A, Atsuta Y, Doki N, Fukuda T, vd. Comparison of Cyclophosphamide Combined with Total Body Irradiation, Oral Busulfan, or Intravenous Busulfan for Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. Aralık 2016;22(12):2194-200.
41. Zhang H, Fan Z, Huang F, Han L, Xu Y, Xu N, vd. Busulfan Plus Cyclophosphamide Versus Total Body Irradiation Plus Cyclophosphamide for Adults Acute B Lymphoblastic Leukemia: An Open-Label, Multicenter, Phase III Trial. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 Ocak 2023;41(2):343-53.
42. Better leukemia-free and overall survival in AML in first remission following cyclophosphamide in combination with busulfan compared with TBI - PubMed [İnternet]. [a.yer 28 Ocak 2026]. Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24065243/
43. Cavallaro G, Grassi A, Pavoni C, Micò MC, Busca A, Cavattoni IM, vd. Busulfan-fludarabine versus busulfan-cyclophosphamide for allogeneic transplant in acute myeloid leukemia: long term analysis of GITMO AML-R2 trial. Blood Cancer J. 21 Ağustos 2024;14(1):141.
44. Copelan EA, Hamilton BK, Avalos B, Ahn KW, Bolwell BJ, Zhu X, vd. Better leukemia-free and overall survival in AML in first remission following cyclophosphamide in combination with busulfan compared with TBI. Blood. 05 Aralık 2013;122(24):3863-70.
45. Allard J, Bucher S, Ferron PJ, Launay Y, Fromenty B. Busulfan induces steatosis in HepaRG cells but not in primary human hepatocytes: Possible explanations and implication for the prediction of drug-induced liver injury. Fundam Clin Pharmacol. 2024;38(1):152-67.

46. Myers AL, Kawedia JD, Champlin RE, Kramer MA, Nieto Y, Ghose R, vd. Clarifying busulfan metabolism and drug interactions to support new therapeutic drug monitoring strategies: a comprehensive review. Expert Opin Drug Metab Toxicol. Eylül 2017;13(9):901-23.
47. Tavajohi R, Shahrami B, Rostami T, Kiumarsi A, Honarmand H, Hadjibabaie M. Optimal regimen of levetiracetam for prevention of busulfan-induced seizure in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: A review of available evidence. J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract. Haziran 2023;29(4):927-33.
48. Leon-Rodriguez E, Rivera-Franco MM. Minimal incidence of neurotoxicity without prophylaxis during busulfan-based conditioning regimen in patients undergoing stem cell transplantation. Int J Hematol. Aralık 2016;104(6):644-6.
49. Eberly AL, Anderson GD, Bubalo JS, McCune JS. Optimal prevention of seizures induced by high-dose busulfan. Pharmacotherapy. Aralık 2008;28(12):1502-10.
50. Maffini E, Festuccia M, Brunello L, Boccadoro M, Giaccone L, Bruno B. Neurologic Complications after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. Mart 2017;23(3):388-97.
51. De La Camara R, Tomas JF, Figuera A, Berberana M, Fernandez-Rañada JM. High dose busulfan and seizures. Bone Marrow Transplant. Mayıs 1991;7(5):363-4.
52. Marcus RE, Goldman JM. Convulsions due to high-dose busulphan. Lancet. 22 Aralık 1984;2(8417-8418):1463.
53. Fernandez HF, Tran HT, Albrecht F, Lennon S, Caldera H, Goodman MS. Evaluation of safety and pharmacokinetics of administering intravenous busulfan in a twice-daily or daily schedule to patients with advanced hematologic malignant disease undergoing stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. 2002;8(9):486-92.
54. Limper AH. Chemotherapy-induced lung disease. Clin Chest Med. Mart 2004;25(1):53-64.
55. Drug Facts and Comparisons 2003, 57th Edition | Request PDF. ResearchGate [İnternet]. 06 Ağustos 2025 [a.yer 28 Ocak 2026]; Erişim adresi:https://www.researchgate.net/publication/246770295_Drug_Facts_and_Comparisons_2003_57th_Edition
56. Castelli S, Thorwarth A, van Schewick C, Wendt A, Astrahantseff K, Szymansky A, vd. Management of Busulfan-Induced Lung Injury in Pediatric Patients with High-Risk Neuroblastoma. J Clin Med. 08 Ekim 2024;13(19):5995.
57. Güemes M, Martín-Rivada Á, Bascuas Arribas M, Andrés-Esteban EM, Molina Angulo B, Pozo Román J, vd. Endocrine Sequelae in 157 Pediatric Survivors of Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT). J Endocr Soc. 15 Aralık 2022;7(2):bvac183.
58. Vidal A, Bora C, Jarisch A, Pape J, Weidlinger S, Karrer T, vd. Impact of haematopoietic stem cell transplantation for benign and malignant haematologic and non-haematologic disorders on fertility: a systematic review and meta-analysis. Bone Marrow Transplant. Mayıs 2025;60(5):645-72.
59. Chan KW, Mullen CA, Worth LL, Choroszy M, Koontz S, Tran H, vd. Lorazepam for seizure prophylaxis during high-dose busulfan administration. Bone Marrow Transplant. Haziran 2002;29(12):963-5.
60. Kawedia JD, Handy VW, Myers AL, Gulbis AM, Mehta R, Champlin RE, vd. Seizure Prophylaxis and its Impact on Busulfan Pharmacokinetics and Dosing in a Novel Timed Sequential Protocol: MD Anderson Experience. Transplant Cell Ther. Eylül 2025;31(9):709.e1-709.e10.
61. Tavajohi R, Shahrami B, Rostami T, Kiumarsi A, Honarmand H, Hadjibabaie M. Optimal regimen of levetiracetam for prevention of busulfan-induced seizure in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: A review of available evidence. J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract. Haziran 2023;29(4):927-33.
62. Dignan FL, Wynn RF, Hadzic N, Karani J, Quaglia A, Pagliuca A, vd. BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation. Br J Haematol. Kasım 2013;163(4):444-57.
63. Richardson PG, Riches ML, Kernan NA, Brochstein JA, Mineishi S, Termuhlen AM, vd. Phase 3 trial of defibrotide for the treatment of severe veno-occlusive disease and multi-organ failure. Blood. 31 Mart 2016;127(13):1656-65.
64. Hilaire MR, Gill RV, Courtney JB, Baburina I, Gardiner J, Milone MC, vd. Evaluation of a Nanoparticle-Based Busulfan Immunoassay for Rapid Analysis on Routine Clinical Analyzers. Ther Drug Monit. 01 Aralık 2021;43(6):766-71.
65. Andersen AM, Bergan S, Gedde-Dahl T, Buechner J, Vethe NT. Fast and reliable quantification of busulfan in blood plasma using two-channel liquid chromatography tandem mass spectrometry: Validation of assay performance in the presence of drug formulation excipients. J Pharm Biomed Anal. 05 Eylül 2021;203:114216.
66. De Gregori S, Tinelli C, Manzoni F, Bartoli A. Comparison of Two Analytical Methods for Busulfan Therapeutic Drug Monitoring. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. Ocak 2021;46(1):155-9.

KARMUSTİN

Eda ERÇİN [1]

GİRİŞ

Karmustin (1,3-bis(2-kloroetil)-1-nitrozüre; BCNU), nitrozüre grubunda yer alan alkilleyici bir antineoplastik ajan olup özellikle santral sinir sistemi maligniteleri ve hematolojik malignitelerin tedavisinde uzun yıllardır kullanılan önemli kemoterapötik ajanlardan biridir. İlk olarak 1970'li yıllarda klinik kullanıma giren karmustin, yüksek lipofilik yapısı sayesinde kan-beyin bariyerini etkin şekilde geçebilmesi nedeniyle özellikle yüksek gradeli gliomların tedavisinde kullanılmıştır (1, 2). Bu özelliği, birçok kemoterapötik ajandan farklı olarak santral sinir sistemi tümörlerinde terapötik etkinlik gösterebilmesini sağlamış ve nöroonkoloji pratiğinde uzun yıllar boyunca önemli bir tedavi seçeneği olarak yer almasına sebep olmuştur.

Karmustinin antitümöral etkisi temel olarak DNA sarmallarında alkilasyon ve çapraz bağ oluşumu üzerinden gerçekleşmektedir. DNA replikasyonu ve transkripsiyonunun bozulması sonucunda tümör hücrelerinde ölüm meydana gelir. Bunun yanında protein ve enzimlerde karbamilasyona neden olarak DNA tamir mekanizmalarını da inhibe eder. Özellikle glutatyon redüktaz gibi bazı enzimlerin inhibisyonu, hücresel tamir süreçlerinin baskılanmasına katkıda bulunur (3). Hücre siklusundan bağımsız etki göstermesi nedeniyle yalnızca proliferasyon halindeki hücrelerde değil, istirahat fazındaki tümör hücrelerinde de sitotoksik etki oluşturabilmektedir.

Karmustin; glioblastom, anaplastik astrositom, primer santral sinir sistemi lenfoması, Hodgkin lenfoma, non-Hodgkin lenfoma ve otolog kök hücre nakli öncesi hazırlık rejimleri dahil olmak üzere birçok farklı klinik durumda değerlendirilmiştir. Özellikle hematolojik malignitelerde kullanılan BEAM (karmustin, etoposid, sitarabin, melfalan) ve CBV (siklofosfamid, karmustin, etoposid) gibi yüksek doz kemoterapi protokolleri içerisinde yer almaktadır (4, 5). Ayrıca nöroonkoloji alanında geliştirilen biyobozunur karmustin wafer implantları, ilacın doğrudan tümör rezeksiyon kavitesine uygulanmasına olanak sağlayarak lokal tedavi stratejileri açısından önemli bir gelişme olarak kabul edilmiştir (6).

Bununla birlikte günümüzde karmustinin klinik kullanımı zaman içerisinde bazı ciddi toksisiteleri ve yeni tedavi seçeneklerinin ortaya çıkması nedeniyle daha sınırlı hale gelmiştir. Özellikle temozolomid temelli tedavi yaklaşımlarının yaygınlaşması, malign gliom tedavisinde sistemik karmustin kullanımını önemli ölçüde azaltmıştır. Ancak buna rağmen rekürren santral sinir sistemi tümörleri, kemik iliği transplantasyonu öncesinde yüksek doz kemoterapi hazırlık rejimleri ve lokal intrakraniyal kemoterapi uygulamaları gibi belirli klinik durumlarda önemini korumaktadır (7).

Karmustinin toksisite profili başlıca kümülatif kemik iliği supresyonu, pulmoner toksisite, hepatotoksisite, nefrotoksisite ve nörotoksisite ile karakterizedir. Özellikle pulmoner fibrozis, yüksek kümülatif dozlarla ilişkili olabilen ve tedaviden yıllar sonra dahi ortaya çıkabilen ciddi bir yan etkidir. Weinstein ve arkadaşlarının çalışmasında pulmoner toksisitenin kü-

[1] Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, eda.ercin.ee@gmail.com, ORCID iD: 0009-0002-1300-8944

DOI: 10.37609/akya.4400.c21596

Sonuç olarak karmustin, uzun yıllardır kullanılan klasik bir alkilleyici ajan olmasına rağmen belirli klinik alanlarda önemini korumaya devam etmektedir. Özellikle santral sinir sistemi maligniteleri ve yüksek doz transplant hazırlık rejimlerinde halen değerli bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte ciddi toksisite potansiyeli nedeniyle dikkatli hasta seçimi, yakın monitörizasyon ve uygun destek tedavileri büyük önem taşımaktadır. Yeni ilaç taşıma sistemleri ve kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının gelişmesiyle birlikte karmustinin gelecekte daha seçilmiş hasta gruplarında ve daha güvenli uygulama stratejileriyle kullanılabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Brandes AA, Tosoni A, Amistà P, Nicolardi L, Grosso D, Berti F, et al. How effective is BCNU in recurrent glioblastoma in the modern era? A phase II trial. Neurology. 2004;63(7):1281–4.
2. Selker RG, Shapiro WR, Burger P, Blackwood MS, Arena VC, Gilder JC, et al. The Brain Tumor Cooperative Group NIH Trial 87-01: a randomized comparison of surgery, external radiotherapy, and carmustine versus surgery, interstitial radiotherapy boost, external radiation therapy, and carmustine. Neurosurgery. 2002;51(2):343–55; discussion 55–7.
3. Smith AC. The pulmonary toxicity of nitrosoureas. Pharmacol Ther. 1989;41(3):443–60.
4. Chopra R, McMillan AK, Linch DC, Yuklea S, Taghipour G, Pearce R, et al. The place of high-dose BEAM therapy and autologous bone marrow transplantation in poor-risk Hodgkin's disease. A single-center eight-year study of 155 patients. Blood. 1993;81(5):1137–45.
5. Reece DE, Barnett MJ, Connors JM, Fairey RN, Fay JW, Greer JP, et al. Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, carmustine, and etoposide followed by autologous bone marrow transplantation for relapsed Hodgkin's disease. J Clin Oncol. 1991;9(10):1871–9.
6. Westphal M, Hilt DC, Bortey E, Delavault P, Olivares R, Warnke PC, et al. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. Neuro Oncol. 2003;5(2):79–88.
7. Ferreri AJ, Cwynarski K, Pulczynski E, Ponzoni M, Deckert M, Politi LS, et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. Lancet Haematol. 2016;3(5):e217–27.
8. Weinstein AS, Diener-West M, Nelson DF, Pakuris E. Pulmonary toxicity of carmustine in patients treated for malignant glioma. Cancer Treat Rep. 1986;70(8):943–6.
9. Selker RG, Jacobs SA, Moore PB, Wald M, Fisher ER, Cohen M, et al. 1,3-Bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU)-induced pulmonary fibrosis. Neurosurgery. 1980;7(6):560–5.
10. Reithmeier T, Graf E, Piroth T, Trippel M, Pinsker MO, Nikkhah G. BCNU for recurrent glioblastoma multiforme: efficacy, toxicity and prognostic factors. BMC Cancer. 2010;10:30.
11. Kintzel PE, Dorr RT. Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function. Cancer Treat Rev. 1995;21(1):33–64.
12. Krens SD, Lassche G, Jansman FGA, Desar IME, Lankheet NAG, Burger DM, et al. Dose recommendations for anticancer drugs in patients with renal or hepatic impairment. Lancet Oncol. 2019;20(4):e200–e7.
13. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, Andersen NS, Pedersen LB, Jerkeman M, et al. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. Blood. 2008;112(7):2687–93.
14. Zackheim HS. Topical carmustine (BCNU) in the treatment of mycosis fungoides. Dermatol Ther. 2003;16(4):299–302.
15. Aronin PA, Mahaley MS, Jr., Rudnick SA, Dudka L, Donohue JF, Selker RG, et al. Prediction of BCNU pulmonary toxicity in patients with malignant gliomas: an assessment of risk factors. N Engl J Med. 1980;303(4):183–8.
16. Westphal M, Ram Z, Riddle V, Hilt D, Bortey E. Gliadel wafer in initial surgery for malignant glioma: long-term follow-up of a multicenter controlled trial. Acta Neurochir (Wien). 2006;148(3):269–75; discussion 75.
17. Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. N Engl J Med. 2008;358(23):2482–94.

STREPTOZOSİN

Cevher Burcu SALMAN [1]

MOLEKÜL ÖZELLİKLERİ VE ETKİ MEKANİZMASI

STZ, ilk olarak 1950'li yılların sonunda *Streptomyces achromogenes* suşundan izole edilen bir antibiyotiktir. İlacın kullanım sürecinde pankreas beta hücrelerine karşı selektif toksisite gösterdiği anlaşılmış ve bu özelliği nedeniyle deneysel hayvan modellerinde tip 1 diyabet oluşturulmasında kullanılmaya başlanmıştır. Ayrıca, pNET tedavisinde klinik kullanıma girmiştir (1,2). Bunun yanı sıra, streptozosinin deneysel hayvan modellerinde intraserebroventriküler uygulanmasının amiloid-beta birikimi, oksidatif stres ve bilişsel bozukluk ile karakterize Alzheimer benzeri nörodejeneratif değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir (3,4).

STZ, DNA alkilleyici bir ajan olup pankreas beta hücrelerine başlıca GLUT2 aracılığıyla alınmakta ve bu hücrelerde birikmektedir. İlacın sitotoksik etkisi büyük ölçüde beta hücrelerindeki GLUT2 ekspresyonuna bağlıdır (5) Hücre içine alındıktan sonra STZ'nin metil-nitrozüre bileşeni DNA hasarına yol açarak poli (ADP-riboz) polimeraz (PARP) aktivasyonunu artırır. Bu süreçte nikotinamid adenin dinükleotid (NAD^+) ve ATP depoları tükenir ve enerji kaybına bağlı olarak hücre içinde hidrojen peroksit ve hidroksil gibi reaktif oksijen radikalleri oluşur. Ayrıca, yapısında bulunan N-metil-N-nitrozüre zinciri nitrik oksit (NO) salınımına neden olarak mitokondriyal hasar ve oksidatif stres gelişimine katkıda bulunur. Nitrik oksite bağlı sitotoksisitenin kesin mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, reaktif oksijen ve nitrik oksit türevlerinin hücre hasarından sorumlu olduğu düşünülmektedir (6–11).

PANKREATİK NÖROENDOKRİN TÜMÖRLERDE KLİNİK KULLANIMI

Pankreatik NET, pankreas tümörlerinin yaklaşık %2'sini oluşturan nadir neoplazmlar olup, dünya genelinde insidanslarının giderek arttığı bildirilmektedir. Bu tümörler; insülin, gastrin, glukagon ve vazoaktif intestinal peptit gibi çeşitli peptid hormonları salgılayarak farklı klinik sendromlara yol açabilmektedir. Pankreas NET'lerinin yaklaşık %50–75'i non-fonksiyoneldir. Fonksiyonel tümörler arasında en sık görülen alt tipler insülinoma ve gastrinomadır. Glukagonoma, somatostatinoma ve vazoaktif intestinal polipeptit (VIPoma) salgılayan diğer fonksiyonel pNET'ler ise oldukça nadirdir. Pankreas NET'lerinin histolojik derecelendirilmesinde proliferatif aktiviteyi gösteren Ki-67 indeksi ve mitotik indeks kullanılmaktadır (Tablo 1). STZ bazlı tedaviler, hormon sekresyonuna bağlı semptomların kontrolünde de etkili olabilmektedir.

[1] Uzm. Dr., Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, cevherburcu@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-8189-7697

DOI: 10.37609/akya.4400.c21598

STZ karaciğerde metabolize edildiğinden tedavi öncesinde ve her kür öncesinde karaciğer fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma saptanan hastalarda dikkatli olunmalı, anlamlı hepatotoksisite gelişmesi durumunda tedaviye ara verilerek yakın takip yapılmalıdır (18). Grade 3–4 hepatotoksisite nadirdir ancak kombine tedavilerde dikkatli olunmalıdır.

Pankreas beta hücrelerine olan sitotoksik etkisi nedeniyle STZ tedavisi yeni başlangıçlı diyabet gelişimine veya mevcut diyabetin kontrolünün bozulmasına yol açabilir. İlaca bağlı diyabetik ketoasidoz nadir olmakla birlikte bildirilmiştir (19). Bu nedenle tedavi öncesinde açlık ve tokluk kan glukoz düzeyleri değerlendirilmelidir. Hiperglisemi saptanan hastalarda HbA1c ile izlem yapılmalı ve gerekli durumlarda oral antidiyabetik veya insülin tedavisi başlanarak hastalar endokrinoloji takibine yönlendirilmelidir.

STZ'nin santral sinir sistemi üzerine doğrudan klinik kullanımda belirgin nörotoksisitesi nadirdir. Ancak deneysel modellerde nörodejeneratif etkiler gösterilmiştir. Klinik pratikte periferik nöropati nadir ve genellikle hafif düzeydedir.

KAYNAKLAR

1. Murraylyon ı. Treatment of multıple-hormone-producıng malıgnant ıslet-cell tumour wıth streptozotocın. The Lancet. 1968 Oct;292(7574):895–8. doi:10.1016/S0140-6736(68)91058-1
2. Islam MS, Loots DT. Experimental rodent models of type 2 diabetes: A review. Methods Find Exp Clin Pharmacol. 2009;31(4):249. doi:10.1358/mf.2009.31.4.1362513
3. Sharma N, Deshmukh R, Bedi KL. SP600125, A competitive inhibitor of JNK attenuates streptozotocin induced neurocognitive deficit and oxidative stress in rats. Pharmacol Biochem Behav. 2010 Oct;96(4):386–94. doi: 10.1016/j.pbb.2010.06.010
4. Sharma M, Gupta YK. Intracerebroventricular injection of streptozotocin in rats produces both oxidative stress in the brain and cognitive impairment. Life Sci. 2001 Jan;68(9):1021–9. doi:10.1016/S0024-3205(00)01005-5
5. Mansford KRL, Opie L. Comparıson of metabolıc abnormalıtıes ın dıabetes mellıtus ınduced by streptozotocın or by alloxan. The Lancet. 1968 Mar;291(7544):670–1. doi:10.1016/S0140-6736(68)92103-X
6. Raza H, Prabu SK, John A, Avadhani NG. Impaired Mitochondrial Respiratory Functions and Oxidative Stress in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. Int J Mol Sci. 2011 May 13;12(5):3133–47. doi:10.3390/ijms12053133
7. Van Dyke K, Ghareeb E, Van Dyke M, Sosa A, Hoeldtke RD, Van Thiel DH. Luminescence experiments involved in the mechanism of streptozotocin diabetes and cataract formation. Luminescence. 2008 Nov 23;23(6):386–91. doi:10.1002/bio.1050
8. Friederich M, Hansell P, Palm F. Diabetes, Oxidative Stress, Nitric Oxide and Mitochondria Function. Curr Diabetes Rev. 2009 May 1;5(2):120–44. doi:10.2174/157339909788166800
9. Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. Physiol Res. 2001;50(6):537–46. PubMed PMID: 11829314.
10. S. Sandler, I. Swenne. Streptozotocin, but not alloxan, induces DNA repair synthesis in mouse pancreatic islets in vitro. Diabetologia. 1983 Oct; 25:444–7.
11. Capdevila J, Ducreux M, García Carbonero R, Grande E, Halfdanarson T, Pavel M, et al. Streptozotocin, 1982–2022: Forty Years from the FDA's Approval to Treat Pancreatic Neuroendocrine Tumors. Neuroendocrinology. 2022;112(12):1155–67. doi:10.1159/000524988
12. Moertel CG HJJLA. Streptozocin alone compared with streptozocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. N Engl J Med. 1980 Nov 20;303(21):1189–94.
13. Dilz LM, Denecke T, Steffen IG, Prasad V, von Weikersthal LF, Pape UF, et al. Streptozocin/5-fluorouracil chemotherapy is associated with durable response in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumours. Eur J Cancer. 2015 Jul;51(10):1253–62. doi: 10.1016/j.ejca.2015.04.005
14. Moertel CG, Hanley JA, Johnson LA. Streptozocin Alone Compared with Streptozocin plus Fluorouracil in the Treatment of Advanced Islet-Cell Carcinoma. New England Journal of Medicine. 1980 Nov 20;303(21):1189–94. doi:10.1056/NEJM198011203032101
15. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Hahn RG, Klaassen D. Streptozocin–Doxorubicin, Streptozocin–Fluorouracil, or Chlorozotocin in the Treatment of Advanced Islet-Cell Carcinoma. New England Journal of Medicine. 1992 Feb 20;326(8):519–23. doi:10.1056/NEJM199202203260804
16. Capdevila J, Tafuto S, Krogh M, Teulé A, Garcia-Carbonero R, Klümpen HJ, et al. Streptozotocin plus 5-fluorouracil followed by everolimus or the reverse sequence in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (SEQTOR-GETNE phase III study): a randomized clinical trial. ESMO Open. 2025 Dec;10(12):105922. doi: 10.1016/j.esmoop.2025.105922
17. https://www.drugs.com.
18. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548344. stz.
19. Capdevila J, Ducreux M, García Carbonero R, Grande E, Halfdanarson T, Pavel M, et al. Streptozotocin, 1982–2022: Forty Years from the FDA's Approval to Treat Pancreatic Neuroendocrine Tumors. Neuroendocrinology. 2022;112(12):1155–67. doi:10.1159/000524988

DAKARBAZİN

Mehmet Ömür TEKIN [1]

1. ETKEN MOLEKÜL BİLGİLERİ

Dakarbazin (DTIC; 5-(3,3-dimetil-1-triazeno)-imidazol-4-karboksamid), Triazen imidazol-karboksamid türevi bir alkilleyici antineoplastik ajandır ve 1960'lı yıllarda sentezlenmiştir (1). 1975 yılında ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından malign melanom ve Hodgkin lenfoma tedavilerinde kullanımı onaylanmıştır (2).

Farmakokinetik olarak dakarbazin yalnızca intravenöz uygulanır; çünkü hidrofilik yapısı nedeniyle oral biyoyararlanımı düşüktür. Plazma proteinlerine bağlanma oranı %5'in altındadır ve dağılım hacmi yaklaşık 0.5 L/kg'dır (3). Metabolizması başlıca hepatik olan ilacın eliminasyonu, hem hepatobilier hem de renal yolla gerçekleşir. Dakarbazin'in terminal yarı ömrü yaklaşık 20–30 dakikadır, aktif metabolitlerin biyolojik etkisi ise birkaç saattir. Işık duyarlılığı nedeniyle, ilacın hazırlanmış solüsyonu ışık geçirmeyen koruyucu kılıf altında infüze edilmelidir (3).

2. ETKİ MEKANİZMASI

Dakarbazin, alkilleyici bir ajan olup karaciğerde sitokrom P450 enzim sistemi aracılığıyla aktif alkilleyici metaboliti olan MTIC (metil-triazeno-imidazol-karboksamid)'e dönüşür. Yapılan çalışmalar, bu aktivasyon sürecinin ilacın etkinliği üzerindeki kritik rolünü ortaya koymuştur (3,4). Dolayısıyla, karaciğer enzimlerini indükleyen (örneğin fenitoin, fenobarbital veya sigara kullanımı) ya da inhibe eden ajanlarla eşzamanlı kullanım, dakarbazinin metabolizmasını etkileyerek plazma konsantrasyonunu ve terapötik etkinliğini değiştirebilir (3,4). MTIC'in sitotoksik etkileri, DNA'daki guaninin O6 ve N7 pozisyonlarında alkilasyon (metilasyon) yoluyla ortaya çıkar; bu değişiklikler DNA çift zincir kırıklarına, hatalı baz eşleşmelerine ve sonuçta apoptozla sonlanan hücresel ölüm sürecine yol açar (5,6).

Dakarbazin, hücre döngüsü fazına özgü olmayan bir ajan olup etkisini hem bölünen hem de bölünmeyen hücrelerde gösterebilir; ancak G1 ve S fazlarında DNA sentezinin baskılanması daha belirgindir (2). Ortaya çıkan DNA hasarı, O6-metilguanin-DNA metiltransferaz (MGMT) enzimi tarafından onarılabilir; bu nedenle MGMT ekspresyonunun yüksek olduğu tümörlerde dakarbazine karşı direnç gelişebilir (2,6). Buna ek olarak, DNA yanlış eşleşme onarımı (Mismatch Repair - MMR) sistemindeki defektler de dakarbazine karşı gelişen dirençte hayati rol oynar. Normal şartlarda, dakarbazin kaynaklı O6-metilguanin hasarı oluştuğunda, işlevsel bir MMR sistemi bu "yanlış eşleşmeyi" algılar ve onaramadığı için hücreyi apoptoza sürükler. Ancak MMR sistemi bozuk olan hücreler, bu DNA hasarını tanıyamaz ve apoptoz tetiklenmediği için ilacın sitotoksik etkisinden kaçarak hayatta kalır (6). Bu etki mekanizması, yapısal olarak benzer bir ajan olan temozolomid ile ortaktır; temozolomid, dakarbazinin oral biyoyararlanımı artırılmış lipofilik analoğu olarak geliştirilmiştir (5).

[1] Uzm. Dr., Ümraniye EAH Tıbbi Onkoloji, omur2524@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-4172-6038

DOI: 10.37609/akya.4400.c21599

melidir. Hastalara uzun kollu kıyafet kullanımı, geniş spektrumlu güneş koruyucu uygulanması ve doğrudan güneş maruziyetinden kaçınmaları konusunda eğitim verilmelidir. Güneşe maruziyet sonrasında gelişen eritem, döküntü veya lokal irritasyon durumunda semptomatik yaklaşım uygulanabilir. Hafif-orta şiddette reaksiyonlarda topikal kortikosteroidler ve/veya oral antihistaminikler ile semptom kontrolü sağlanabilir (21,28).

Dakarbazin infüzyonu sırasında bazı hastalarda ateş, titreme, miyalji ve halsizlik gibi grip benzeri reaksiyonlar görülebilir. Bu tablo genellikle hafif ve kendini sınırlayıcıdır. Hafif reaksiyonlarda:İnfüzyon hızının yavaşlatılması, semptomatik tedavi (örn. parasetamol) çoğu zaman yeterlidir. Şiddetli reaksiyon gelişmesi durumunda: İnfüzyon durdurulmalı, hasta klinik olarak değerlendirilmelidir, gerekli destek tedavisi sonrası klinik duruma göre infüzyona yeniden başlanması değerlendirilebilir (21, 28).

6. Sonuç Dakarbazin, onkoloji pratiğine girdiği 1970'li yıllardan bu yana metastatik melanom, Hodgkin lenfoma ve sarkomların tedavisinde köşe taşı görevini üstlenmiş kıdemli bir ajandır. Günümüzde metastatik melanomda birincil rolünü immünoterapilere devretmiş olsa da; maliyet etkinliği, erişilebilirliği ve kombinasyon rejimlerindeki sinerjistik etkisi (örneğin ABVD, CVD) nedeniyle halen vazgeçilmezdir. Özellikle modern tedavilere direnç gelişen veya bu tedavilere uygun olmayan hasta gruplarında (kurtarma tedavisi) ve nöroendokrin tümörler gibi niş endikasyonlarda klinik değerini korumaktadır. Gelecek çalışmaların, dakarbazinin metronomik dozajlaması ve yeni nesil immün modülatörlerle kombinasyonu üzerine yoğunlaşması beklenmektedir.

KAYNAKLAR

1. **Shealy YF, Krauth CA, Montgomery JA.** Imidazoles. I. CouplingDiazonium Salts with Imidazoles. *J Org Chem.* 1962;27(6):2150–2154.
2. **Chabner BA, Longo DL.** Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice. 7th ed.Wolters Kluwer; 2024.
3. Breithaupt H, et al. Pharmacokinetics of dacarbazine (DTIC) and its metabolite 5-aminoimidazole-4-carboxamide (AIC) following different dose schedules. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1982;9(2):103-109. doi:10.1007/BF00265388.
4. **Tisdale MJ.** Antitumour imidazotetrazines—XVII: Role of metabolism in determining the antitumour activityofimidazotetrazines. *Biochem Pharmacol.* 1987;36(4):457–462.
5. **Denny BJ, Wheelhouse RT, Stevens MF, et al.** NMR and molecular modeling investigationofthe interaction of DNA with the antitumor drug temozolomide. *Biochemistry.* 1994;33(26):9045–9051.
6. **Friedman HS, Kerby T, Calvert H.** DNA repair and resistance to alkylating agents: Molecular mechanisms and clinical implications. *J Clin Oncol.* 1998;16(12):3601–3617.
7. **Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, et al.** Randomized phase III studytemozolomide versus dacarbazine in the treatmentpatients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol.* 2000;18(1):158-66.
8. **Bedikian AY, Millward M, Pehamberger H, et al.** Bcl-2 antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: The Oblimersen Melanoma Study Group. *J Clin Oncol.* 2006;24(29):4738–4745.
9. **Robert C, Long GV, Brady B, et al.** Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation (CheckMate-066). *N Engl J Med.* 2015;373(1):23-34.
10. **Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, et al.** Chemotherapyadvanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med.* 1992;327:1478–1484.
11. **Evens AM, Advani RH, Helenowski IB, et al.** Multicenter Phase II StudySequential Brentuximab Vedotin and Doxorubicin, Vinblastine, and Dacarbazine Chemotherapy for Older Patients With Untreated Classical Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2018;36(30):3015-3022.
12. **Gottlieb JA, Benjamin RS, Baker LH, et al.** Role of DTIC (NSC-45388) in the chemotherapysarcomas. *Cancer Treat Rep.* 1976;60(2):199-203.
13. **Antman K, Crowley J, Balcerzak SP, et al.** An intergroup phase III randomized studydoxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. *J Clin Oncol.* 1993;11(7):1276-85.
14. **García-Del-Muro X, López-Pousa A, Maurel J, et al.** Randomized phase II study comparing gemcitabine plus dacarbazine versus dacarbazine alone in patients with previously treated soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol.* 2011;29(18):2528-33.
15. **Demetri GD, von Mehren M, Jones RL, et al.** Efficacy and SafetyTrabectedin or Dacarbazine for Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After FailureConventional Chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2016;34:786-793.
16. **Yoder J**, et al. Trial in progress: A phase 2 study using low dose/metronomic trabectedin, gemcitabine, and dacarbazine as 2nd/3rd/4th line therapy for advanced soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol.* 2025;43(15_suppl):TPS11589. doi:10.1200/JCO.2025.43.15_suppl.TPS11589
17. **Huang H, Abraham J, Hung E, et al.** Chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine for malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Cancer.* 2008;113(8):2020-2028.
18. **Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al.** Revised American Thyroid Association guidelines for themanagementmedullary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2015;25(6):567-610.
19. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Neuroendocrine and Adrenal Tumors.* Version 2.2025.
20. **Ramanathan RK, Cnaan A, Hahn RG, et al.** Phase II trialdacarbazine (DTIC) in advanced pancreatic islet cell carcinoma: Studythe Eastern Cooperative Oncology Group-E6282. 2001;12(8):1139–1143.
21. UpToDate. (2026). *Dacarbazine: Drug information*. Wolters Kluwer Health.https://www.uptodate.com/contents/dacarbazine-drug-information
22. **Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, et al.** Antiemetics: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2020;38(24):2782–2797.
23. National InstituteDiabetes and Digestive and Kidney Diseases. (2017, 10 Kasım). *Dacarbazine*. LiverTox: Clinical and

Research Information on Drug-Induced Liver Injury. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548913/

24. National Comprehensive Cancer Network. (2025). *Hematopoietic growth factors (Version 1.2025)*. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/growthfactors.pdf
25. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, et al.MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer.* 2014;120(10):14531461.
26. Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Bruera E, et al.2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomitingand other supportive care measures. *Ann Oncol.* 2016;27(suppl 5):v119-v133.
27. National Comprehensive Cancer Network.**NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hematopoietic Growth Factors and Cancer- and Chemotherapy-Induced Anemia.** Version 1.2025. Plymouth Meeting, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2025. Available from: https://www.nccn.org
28. Dacarbazine medac 100–1000 mg powder for solution for infusion. Summary of Product Characteristics. Wedel (Germany): medac GmbH; 2023. Available from: https://www.medac.eu/fileadmin/user_upload/medaceu/SPCs/common_SPCs/Dacarbazine_medac-spc-common.pdf

TEMOZOLOMİD

Ahmet DEMIREL [1]

GİRİŞ

Temozolomid (TMZ), alkilleyici bir ajan olup nöro-onkoloji pratiğinde önemli bir kemoterapötiktir(1). Özellikle glioblastoma multiforme (GBM) tedavisinde sağkalım katkısı sağladığı gösterilmiş olup, bu hasta grubunda standart tedavilerinden biri olarak kabul edilmektedir. GBM, erişkin yaş grubunda görülen en sık ve en agresif primer santral sinir sistemi tümörüdür. Bu yüzden daha etkili tedavi seçeneklerine ihtiyaç vardır(2). TMZ, kolay uygulanabilir olması sayesinde klinik pratikte tedavi algoritmalarının merkezinde bulunmaktadır.

TMZ, imidazotetrazin yapısında olup ön ilaç (prodrug) özelliği göstermektedir(1). Fizyolojik pH koşullarında ve enzimatik aktiviteye gereksinim duymadan, çözeltide kendiliğinden aktif metaboliti olan 5-(3-metiltriazen-1-il) imidazol-4-karboksamid (MTIC)'e dönüşmektedir(1, 3). Bu farmakolojik özellik,TMZ'in sitokrom P450 enzim sistemine ihtiyaç duymadığından ilaç–ilaç etkileşimleri açısından önemli bir avantaj sunmaktadır.

TMZ'in, kan-beyin bariyerini etkili bir şekilde geçebilmesi sayesinde santral sinir sistemi tümörlerinde sıkça kullanılır(4). BOS düzeylerinin plazmanın yaklaşık %30'una ulaşması, TMZ'in SSS tümörlerindeki klinik etkinliğini açıklayan temel farmakokinetik özelliktir.(4). Oral yolla uygulanabilmesi, yüksek biyoyararlanımı ve intravenöz uygulama gereksiniminin bulunmaması, hasta uyumunu arttırır. TMZ'in toksisitesi öngörülebilir ve yönetilebilir, bu durum ilacın radyoterapi ile eş zamanlı kullanımını mümkün kılmaktadır(5).

TMZ'in sağkalım katkısının yanı sıra, O6-metilguanin-DNA metiltransferaz (MGMT) promotör metilasyonu gibi moleküler biyobelirteçler tedavi yanıtını belirlemeye katkı sağlamıştır(6). MGMT promotör metilasyon durumunun TMZ tedavisine yanıt ve sağkalım ile ilişki göstermesi, bu ajanın moleküler temelli hasta seçiminin klinik pratiğe entegrasyonunda öncü bir rol üstlenmesine yol açmıştır(7). Bu yönüyle TMZ, etkili bir kemoterapötik ajan olmasının yanı sıra, kişiselleştirilmiş onkoloji yaklaşımının erken ve başarılı örneklerinden biri olarak değerlendirilmektedir.

TARİHSEL GELİŞİM VE ONAY SÜRECİ

TMZ, bir imidazotetrazin türevi olup 1980'li yıllarda geliştirilmiştir. 1990'ların sonunda klinik kullanıma girmiştir. 1999 yılında FDA tarafından **rekürren anaplastik astrositom,** 2005 yılında ise **yeni tanı glioblastoma** için onay almıştır. Aynı yıl yayımlanan Stupp ve arkadaşlarının çalışması, TMZ'nin nöroonkolojideki yerini net bir şekilde belirlemiştir.

MOLEKÜLER YAPI VE FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

TMZ, imidazotetrazin halkası içeren sentetik bir alkilleyicidir. Kimyasal yapısı ve farmasötik özellikleri itibarıyla santral sinir sistemi tümörlerinin tedavisinde kullanılan bir moleküldür(2). Klasik nitrojen mus-

[1] Uzm. Dr., Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, drahmetdemirel23@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-8162-8294

DOI: 10.37609/akya.4400.c21600

hipoksiye bağlı mikroçevresel adaptasyonlar ve ilaç alım–atılımındaki değişiklikler katkıda bulunmaktadır. Bu mekanizmaların çoğu henüz hedeflenebilir düzeye ulaşmamıştır(35).

10. GELECEK PERSPEKTİFLER

TMZ'in etkinliğini artırmak ve gelişebilecek direnci aşmak amacıyla DNA onarım yolaklarını ve anjiyogenezi hedefleyen ajanlarla kombinasyon stratejileri klinik çalışmalarda değerlendirilmektedir. Ancak büyük çoğunluğu henüz klinik pratiğe girmemiştir(36).

TMZ, glioblastoma tedavisinde temel ajanlardan biri olmaya devam etmekle birlikte sağkalım üzerindeki katkısının sınırlı olması yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesini gerekli kılmıştır. Güncel araştırmalar TMZ'in etkinliğini artırmaya ve gelişen direnci aşmaya yönelik kombinasyon yaklaşımlarına odaklanmaktadır. DNA onarım yolaklarını ve tümör mikroçevresini hedefleyen ajanlarla yapılan kombinasyon çalışmaları sürmekte, ancak bu stratejilerin çoğu henüz rutin klinik pratiğe girmemiştir.

Direnci azaltmak amacıyla geliştirilen doz-yoğun ve metronomik uygulama şemaları MGMT aracılı onarımı baskılamayı hedeflemiş olsa da, randomize çalışmalarda standart rejimlere kıyasla belirgin bir sağkalım üstünlüğü net olarak gösterilememiştir. Bu nedenle hasta seçimi daha da önem kazanmıştır.

MGMT promotör metilasyonuna ek olarak yeni moleküler belirteçlerin tanımlanması, tedavinin daha kişiselleştirilmiş hale gelmesini sağlayabilir. Genomik ve epigenomik profilleme yöntemleri hangi hastaların temozolomidden daha fazla fayda görebileceğini belirlemede giderek daha fazla önem kazanmaktadır.

Ayrıca immünoterapi ile entegrasyon potansiyeli araştırılmaktadır. TMZ'in neden olduğu lenfopeni immün yanıtı baskılayabilse de, bazı hastalarda tedavi sonrası gelişen hipermutasyonun immünoterapi duyarlılığını artırabileceği öne sürülmektedir. Bu nedenle uygun hasta alt gruplarında kombine stratejilerin rolü halen klinik çalışmalarla değerlendirilmektedir.

Sonuç olarak TMZ'in gelecekteki yeri, doğru moleküler hasta seçimi ve rasyonel kombinasyon tedavileri ile şekillenecektir.

KAYNAKLAR

1. Zhang, J., M. FG Stevens, and T. D Bradshaw, *Temozolomide: mechanisms of action, repair and resistance.* Current molecular pharmacology, 2012. **5**(1): p. 102-114.
2. Thomas, A., et al., *Temozolomide in the era of precision medicine.* Cancer research, 2017. **77**(4): p. 823-826.
3. Ortiz, R., et al., *Temozolomide: an updated overview of resistance mechanisms, nanotechnology advances and clinical applications.* Current neuropharmacology, 2021. **19**(4): p. 513-537.
4. Schreck, K.C. and S.A. Grossman, *Role of Temozolomide in the Treatment of Cancers Involving the Central Nervous System.* Oncology (08909091), 2018. **32**(11).
5. Stupp, R., et al., *Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma.* New England journal of medicine, 2005. **352**(10): p. 987-996.
6. Hegi, M.E., et al., *MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma.* New England Journal of Medicine, 2005. **352**(10): p. 997-1003.
7. Thomas, R.P., L. Recht, and S. Nagpal, *Advances in the management of glioblastoma: the role of temozolomide and MGMT testing.* Clinical pharmacology: advances and applications, 2012: p. 1-9.
8. Batchelor, T., *Initial treatment and prognosis of IDH-wildtype glioblastoma in adults.* UpToDate. Wolters Kluwer: Philadelphia, 2023.
9. Park, S.H., et al., *One-year outcome of multiple blood–brain barrier disruptions with temozolomide for the treatment of glioblastoma.* Frontiers in Oncology, 2020. **10**: p. 1663.
10. Kirstein, M.N., et al., *Development of a pharmacokinetic limited sampling model for temozolomide and its active metabolite MTIC.* Cancer chemotherapy and pharmacology, 2005. **55**(5): p. 433-438.
11. Strobel, H., et al., *Temozolomide and other alkylating agents in glioblastoma therapy.* Biomedicines, 2019. **7**(3): p. 69.
12. Baker, S.D., et al., *Absorption, metabolism, and excretion of 14C-temozolomide following oral administration to patients with advanced cancer.* Clinical Cancer Research, 1999. **5**(2): p. 309-317.
13. Rosso, L., et al., *A new model for prediction of drug distribution in tumor and normal tissues: pharmacokinetics of temozolomide in glioma patients.* Cancer research, 2009. **69**(1): p. 120-127.
14. Petrenko, D., et al., *Temozolomide efficacy and metabolism: the implicit relevance of nanoscale delivery systems.* Molecules, 2022. **27**(11): p. 3507.
15. Rudek, M.A., et al., *Temozolomide in patients with advanced cancer: phase I and pharmacokinetic study.* Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy, 2004. **24**(1): p. 16-25.
16. Zhou, Q., et al., *Preclinical pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of metronomic and conventional temozolomide dosing regimens.* The Journal of pharmacology and experimental therapeutics, 2007. **321**(1): p. 265-275.
17. Chen, X., et al., *A novel enhancer regulates MGMT expression and promotes temozolomide resistance in glioblastoma.* Nature communications, 2018. **9**(1): p. 2949.
18. Danson, S.J. and M.R. Middleton, *Temozolomide: a novel oral alkylating agent.* Expert review of anticancer therapy, 2001. **1**(1): p. 13-19.
19. Perazzoli, G., et al., *Temozolomide resistance in glioblastoma cell lines: implication of MGMT, MMR, P-glycoprotein and CD133 expression.* PloS one, 2015. **10**(10): p. e0140131.
20. Caporali, S., et al., *DNA damage induced by temozolomide signals to both ATM and ATR: role of the mismatch repair system.* Molecular pharmacology, 2004. **66**(3): p. 478-491.

21. Karachi, A., et al., *Temozolomide for immunomodulation in the treatment of glioblastoma.* Neuro-oncology, 2018. **20**(12): p. 1566-1572.
22. Singh, N., et al., *Mechanisms of temozolomide resistance in glioblastoma-a comprehensive review.* Cancer drug resistance, 2021. **4**(1): p. 17.
23. Stupp, R., et al., *Cilengitide combined with standard treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CENTRIC EORTC 26071-22072 study): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial.* The lancet oncology, 2014. **15**(10): p. 1100-1108.
24. Wick, W., et al., *Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial.* The Lancet Oncology, 2012. **13**(7): p. 707-715.
25. Malmström, A., et al., *Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial.* The Lancet Oncology, 2012. **13**(9): p. 916-926.
26. van den Bent, M.J., et al., *Adjuvant and concurrent temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma (CATNON; EORTC study 26053-22054): second interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 study.* The Lancet Oncology, 2021. **22**(6): p. 813-823.
27. Chen, C., et al., *The efficacy of temozolomide for recurrent glioblastoma multiforme.* European Journal of Neurology, 2013. **20**(2): p. 223-230.
28. Ramirez, R.A., et al., *The Role of Capecitabine/Temozolomide in Metastatic Neuroendocrine Tumors.* The Oncologist, 2016. **21**(6): p. 671-675.
29. De Vos, F.Y., et al., *Pneumocystis jirovecii pneumonia prophylaxis during temozolomide treatment for high-grade gliomas.* Critical reviews in oncology/hematology, 2013. **85**(3): p. 373-382.
30. Takagi, M., et al., *Risk factors for nausea and vomiting requiring the daily administration of 5-HT(3) receptor antagonists in radiotherapy combined with temozolomide for high-grade glioma.* Nagoya J Med Sci, 2024. **86**(2): p. 304-313.
31. Sarganas, G., et al., *Severe sustained cholestatic hepatitis following temozolomide in a patient with glioblastoma multiforme: case study and review of data from the FDA adverse event reporting system.* Neuro-Oncology, 2012. **14**(5): p. 541-546.
32. Su, Y.-W., et al., *Treatment-related myelodysplastic syndrome after temozolomide for recurrent high-grade glioma.* Journal of Neuro-Oncology, 2005. **71**(3): p. 315-318.
33. Fang, Q., *The Versatile Attributes of MGMT: Its Repair Mechanism, Crosstalk with Other DNA Repair Pathways, and Its Role in Cancer.* Cancers, 2024. **16**(2): p. 331.
34. D'Atri, S., et al., *Involvement of the Mismatch Repair System in Temozolomide-Induced Apoptosis.* Molecular Pharmacology, 1998. **54**(2): p. 334-341.
35. Lee, S.Y., *Temozolomide resistance in glioblastoma multiforme.* Genes & Diseases, 2016. **3**(3): p. 198-210.
36. Chen, B. and J. Alder, *A systematic review of immunotherapies in combination with temozolomide as treatment for glioblastoma.* Cancer Treat Res Commun, 2025. **43**: p. 100888.

TRABEKTEDİN

Hamit BAL [1]

MOLEKÜL VE FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

Trabektedin, ilk olarak deniz tunikatı Ecteinascidia turbinata türünden izole edilmiş, günümüzde yarı sentetik yöntemlerle üretilen tetrahidroizokinolin yapısında bir alkaloiddir (1,2). Doğal kökenli olmasına rağmen modern üretim süreçleri sayesinde farmasötik saflığı ve kimyasal stabilitesi standartlaştırılmıştır. Bu durum, klinik uygulamada parti-parti değişkenliğin azaltılmasını sağlayarak dozlama güvenilirliğini ve tedavi tekrarlanabilirliğini artırmaktadır.

Trabektedinin özgün üç halkalı kimyasal yapısı, deoksiribonükleik asidin minör oluğuna yüksek özgüllükle bağlanmasına olanak tanır. Bu bağlanma, deoksiribonükleik asit çift sarmalında lokal bükülmelere yol açarak transkripsiyon faktörleri ve ribonükleik asit polimeraz iki gibi proteinlerin fonksiyonlarını bozar (14,9). Böylece hücresel proliferasyon ve gen ekspresyonu düzenlenmesi üzerinde doğrudan baskılayıcı etkiler ortaya çıkar.

Farmakokinetik olarak trabektedin yüksek plazma protein bağlanma oranına sahiptir ve esas olarak karaciğerde metabolize edilir. Metabolizmasında sitokrom P dört yüz elli üç A dört izoenzimi temel rol oynar ve bu durum ilaç etkileşimleri açısından klinik önem taşır (6,16,19). Ayrıca geniş dağılım hacmi ve uzun terminal yarı ömrü, dokularda kalıcı maruziyet sağlayarak aralıklı fakat yüksek etkili infüzyon şemalarının tercih edilmesine zemin hazırlar.

KLİNİK ETKİNLİK

Trabektedinin klinik etkinliği, hem randomize faz III çalışmalar hem de çok merkezli faz II deneyimler ve gerçek yaşam verileri ile desteklenmiştir. İlacın terapötik değeri yalnızca objektif yanıt oranları ile değil, daha çok progresyonun geciktirilmesi, hastalık kontrolünün sürdürülmesi ve sonraki tedaviye kadar geçen sürenin uzatılması gibi pratik klinik sonlanım noktaları üzerinden ortaya konmuştur. Özellikle sarkom gibi yavaş fakat kronik seyirli malignitelerde "hastalık stabilizasyonu" kavramı, hızlı tümör küçülmesinden daha anlamlı bir klinik kazanım olarak değerlendirilmektedir. Bu bağlamda trabektedin, sitotoksik kemoterapilerin ötesinde biyolojik modülatör özellikleri sayesinde farklı bir tedavi paradigması sunmaktadır.

ETKİ MEKANİZMASI

Trabektedinin etki mekanizması çok boyutludur. Deoksiribonükleik asidin minör oluğuna bağlanarak transkripsiyonu baskılar ve transkripsiyonla ilişkili nükleotid eksizyon tamiri mekanizmasını fonksiyonel olarak kilitler. Onarım proteinlerinin deoksiribonükleik asit üzerinde takılı kalması, replikasyon çatallarının çökmesine ve çift zincir kırıklarının birikmesine neden olur (7,8,10). Bu süreç, hücre döngüsünün durmasına, apoptozun tetiklenmesine ve sonuçta proliferatif kapasitesi yüksek tümör hücrelerinde seçici sitotoksisite gelişmesine yol açar.

[1] Uzm. Dr., Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, hamitbal@yahoo.com, ORCID iD: 0009-0009-6747-8264

DOI: 10.37609/akya.4400.c21601

yonları nadirdir; infüzyon hattının periferik değil santral venöz yoldan yapılması önerilir.

4.6. İzlem Önerileri

Her siklus öncesinde aşağıdaki parametreler kontrol edilmelidir: tam kan sayımı (ANC, PLT, Hb), AST, ALT, ALP, bilirubin, CK, kreatinin, GFR ile performans durumu ve semptom sorgulaması. Tedavi süresince bu parametrelerin yakın izlenmesi toksisite riskini azaltır, erken müdahale olanağı sağlar. Sistematik ve proaktif izlem stratejileri sayesinde yan etkiler çoğunlukla geri dönüşümlü aşamada yakalanmakta ve hastaların tedaviden maksimum klinik fayda elde etmesi mümkün olmaktadır.

5. SONUÇ VE GELECEK PERSPEKTİF

Trabektedin, DNA'nın minör oluğuna bağlanarak transkripsiyon ve DNA onarım süreçlerini bozan; bunun yanında tümör mikroçevresinde tümörle ilişkili makrofajları hedefleyerek immün ve inflamatuvar sinyallemeyi baskılayan çift yönlü etki mekanizmasına sahip özgün bir antineoplastik ajandır (7,12).

Seçilmiş yumuşak doku sarkomlarında ve rekürren over kanserinde anlamlı klinik yarar sağlayabildiği faz II–III çalışmalarla gösterilmiş olup, özellikle progresyonun geciktirilmesi ve hastalık kontrol süresinin uzatılması temel terapötik kazanımlar olarak öne çıkmaktadır (3,4,15).

Trabektedinin toksisite profili çoğunlukla öngörülebilir, doza bağlı ve kümülatif olmayan özellikte olup, en sık hematolojik toksisiteler ile geçici hepatik enzim yükselmeleri izlenmektedir (6,21).

Özellikle deksametazon premedikasyonu, düzenli laboratuvar izlemi ve zamanında doz modifikasyonları güvenli uygulamanın temel bileşenlerini oluşturmakta ve tedavi sürekliliğinin korunmasına katkı sağlamaktadır (28,29).

Gelecekte biyobelirteç temelli hasta seçim stratejileri ile daha hassas popülasyonların tanımlanması ve trabektedinin PARP inhibitörleri, immünoterapi ajanları veya diğer hedefe yönelik tedavilerle kombinasyonlarının araştırılması, ilacın klinik kullanım alanını daha da genişletebilecek başlıca araştırma gündemini oluşturmaktadır (17,24,25).

KAYNAKLAR

1. Rinehart KL Jr, Holt TG, Fregeau NL, Stroh JG, Keifer PA, Sun F et al. Ecteinascidins 729, 743, 745, and 759: antitumor compounds from the Caribbean tunicate Ecteinascidia turbinata. Journal of Natural Products. 1990;53(4):771–792.
2. Cuevas C, Francesch A. Development of Yondelis (trabectedin, ET-743): a semisynthetic process solves the supply problem. Natural Product Reports. 2009;26(3):322–337.
3. Demetri GD, von Mehren M, Jones RL, Hensley ML, Schuetze SM, Staddon A et al. Efficacy and safety of trabectedin or dacarbazine for metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of conventional chemotherapy: results of a phase III randomized multicenter clinical trial (ET743-SAR-3007). Journal of Clinical Oncology. 2016;34(8):786–793.
4. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, Krasner CN, Vermorken JB, Muggia FM et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin versus pegylated liposomal doxorubicin alone in recurrent ovarian cancer: overall survival and updated safety. European Journal of Cancer. 2012;48(15):2361–2368.
5. Kaye SB, Colombo N, Monk BJ, Tjulandin S, Kong B, Roy M et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer delays third-line chemotherapy and prolongs the platinum-free interval. Annals of Oncology. 2011;22(1):49–58.
6. European Medicines Agency. Yondelis (trabectedin) summary of product characteristics. European Medicines Agency. 2012.
7. Takebayashi Y, Pourquier P, Zimonjic DB, Nakayama K, Emmert S, Ueda T et al. Antiproliferative activity of trabectedin is dependent on transcription-coupled nucleotide excision repair. Cancer Research. 2001;61:4619–4624.
8. Soares DG, Escargueil AE, Poindessous V, Sarasin A, de Gramont A, Bonatto D et al. Trabectedin induces DNA double-strand breaks dependent on transcription-coupled repair. Cancer Research. 2007;67:4221–4230.
9. Forni C, Minuzzo M, Virdis E, Tamborini E, Simone M, Tavecchio M et al. Trabectedin as a transcription inhibitor: mechanistic insights and DNA damage signaling. Molecular Cancer Therapeutics. 2009;8:2446–2457.
10. Son K, Takhaveev V, Mor V, Yu H, Dillier E, Zilio N et al. Trabectedin derails transcription-coupled nucleotide excision repair to induce DNA breaks in highly transcribed genes. Nature Communications. 2024;15:Article number.
11. Germano G, Frapolli R, Simone M, Tavecchio M, Erba E, Pesce S et al. Role of macrophage targeting in the antitumor activity of trabectedin. Cancer Cell. 2013;23(2):249–262.
12. Allavena P, Germano G, Belgiovine C, D'Incalci M, Mantovani A. Trabectedin: a drug acting on both cancer cells and the tumour microenvironment. British Journal of Cancer. 2014;111:646–650.
13. Poveda A, Vergote I, Tjulandin S, Kong B, Roy M, Chan S et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer: outcomes in the partially platinum-sensitive population of the OVA-301 trial. Annals of Oncology. 2011;22(1):39–48.
14. D'Incalci M, Galmarini CM. Trabectedin: mechanism of action and clinical development. Lancet Oncology. 2010;11:113–121.
15. Le Cesne A, Blay JY, Judson I, Van Oosterom A, Verweij J, Radford J et al. Phase II study of trabectedin in advanced soft tissue sarcoma: long-term disease control in responders. Annals of Oncology. 2005;16(2):253–260.
16. Machiels JP, van Glabbeke M, Verweij J, Judson I, Nielsen OS, Blay JY et al. Impact of cytochrome P450 3A4 inducers and

inhibitors on trabectedin pharmacokinetics. Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2008;83(5):698–705.
17. Toulmonde M, Italiano A, Kind M, Pulido M, Bompas E, Duffaud F et al. Trabectedin plus durvalumab in advanced pretreated soft tissue sarcoma and ovarian carcinoma: phase Ib TRAMUNE study. Annals of Oncology. 2020;31(7):1033–1040.
18. Toulmonde M, Italiano A, Kind M, Pulido M, Bompas E, Duffaud F et al. Results of the TRAMUNE trial evaluating trabectedin combined with durvalumab. Annals of Oncology. 2021;32(Suppl):S1283–S1346.
19. Vermeir M, Hemeryck A, Cuyckens F, Bockx M, De Clerck F, Mannens G et al. In vitro metabolism of trabectedin: role of cytochrome P450 3A4. Biochemical Pharmacology. 2009;77(10):1638–1648.
20. Sehouli J, Stengel D, Harter P, Kurzeder C, Belau A, Bogenrieder T et al. Platinum-free interval strategy after trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin therapy in recurrent ovarian cancer. Annals of Oncology. 2012;23(5):1345–1352.
21. Poveda A, Martín AG, Vergote I, Tjulandin S, Kong B, Roy M et al. Clinical management of trabectedin toxicity: hematologic and hepatic safety and monitoring. Clinical Cancer Research. 2012;18(17):4603–4611.
22. Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui BN, Adenis A, Rios M, Bertucci F et al. A retrospective pooled analysis of trabectedin safety in soft tissue sarcomas. Investigational New Drugs. 2012;30(1):119–126.
23. Grosso F, Jones RL, Demetri GD, Judson IR, Blay JY, Le Cesne A et al. Efficacy of trabectedin in advanced myxoid liposarcoma. Annals of Oncology. 2007;18(2):321–326.
24. Yap TA, O'Carrigan B, Penney MS, Lim JS, Brown JS, de Miguel Luken MJ et al. DNA damage response targeting and rationale for combinations with poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors. Clinical Cancer Research. 2017;23(20):5515–5522.
25. European Medicines Agency. Yondelis risk management plan and cytochrome P450 3A4 interaction guidance. European Medicines Agency. 2019.
26. Grosso F, Sanfilippo R, Virdis E, Tavecchio M, De Paoli A, Gambarotti M et al. Trabectedin in myxoid liposarcoma: long-term clinical experience. Annals of Oncology. 2009;20(8):1439–1444.
27. Petek BJ, Loggers ET, Pollack SM, Jones RL. Trabectedin in soft tissue sarcomas: clinical development and positioning. Marine Drugs. 2015;13(2):974–983.
28. Paz-Ares L, López-Pousa A, Poveda A, Balañá C, Ciruelos E, Bellmunt J et al. Trabectedin with dexamethasone co-treatment reduces hepatotoxicity and myelosuppression. Investigational New Drugs. 2012;30(2):729–740.
29. Grosso F, Le Cesne A, Jones RL, Blay JY, Schöffski P, Verweij J et al. Dexamethasone premedication markedly reduces trabectedin-related hepatotoxicity and myelosuppression. Annals of Oncology. 2006;17(8):1292–1298.

PROKARBAZİN

Uğur Alp YEŞİLOVA [1]

MOLEKÜL

Prokarbazin (PKB) oral olarak uygulanan ve genellikle diğer ajanlarla beraber kullanılan, hücre döngüsüne spesifik olmayan, hidrazin türevi alkilleyici bir kemoterapötik ajandır.(1)

ETKİ MEKANİZMASI

PKB bir ön ilaçtır ve karaciğerde mikrozomal sitokrom P-450 oksidoredüktaz enzimatik dönüşümü ile azoprokarbazine metabolize edilerek aktif metabolitine dönüşür.(2) İlaç sindirim sisteminden hızlıca emilir ve plazmada maksimum konstantrasyona dakikalar içinde ulaşır. Plazma ve beyin omurilik sıvısına eşit oranlarda dağılır. Büyük kısmı idrarla atılır ve yaklaşık 1 saatten az bir sürede yarı yarıya elimine olur. Azoprokarbazin PKB'den hızlı bir şekilde oluşmasına rağmen vücuttan eliminasyonu ona göre çok geç olur. Azo-PKB/PKB'nin ortalama Cmax ve AUC oranları sırasıyla 5,5 ve 45,2 olarak gösterilmiştir.(3)

PKB esas etki mekanizması net olmasa da DNA, RNA ve protein sentezini inhibe ederek etkinlik gösterir. Ayrıca alkilleyici bir ajan olarak guanini O6 pozisyonunda metiller ve bu şekilde zincir kırıklarına yol açar. Bu durum hücrelerde apoptozise neden olur.(4) Bununla birlikte ılımlı düzeyde monoamin oksidaz inhibisyonu da yapmaktadır.(5)

KLİNİK ÇALIŞMALARI

PKB'ye dair pratik belirleyici çalışmalar özellikle santral sinir sisteminin grade 2-3 gliomlarında, Hodgkin ve Non-Hodgkin lenfomada ve primer santral sistemi lenfomasında görülmektedir.

RTOG-9802 çalışmasında yüksek riskli WHO grade 2 gliomlarda operasyon sonrası adjuvan tedavide RT'ye PKB, Lomustin, Vinkristin (PCV) eklenmesinin etkisi değerlendirilmiştir. Çalışmaya 18-39 yaş arası subtotal rezeksiyonla veya biyopsiyle tanı konulanlar ile ≥ 40 yaş herhangi bir şekilde rezeke edilenler olmak üzere toplam 251 hasta alınmıştır. PCV adjuvan RT sonrası 8 haftada bir, PKB 60 mg/m2 D8-D21, Lomustin 110 mg/m2 D1 ve Vinkristin 1,4 mg/m2 D1, D29 şeklinde toplam 6 kür verilmiştir. Hastaların %26'sı diffüz astrositom, %42'si oligodendrogliom ve %32'si miks oligoastrositom olmuştur. Hastalar yaş, histoloji, performans durumu ve preop MR bulgularına göre tabakalandırılmıştır.(6)

Ortanca takip süresi 11,9 yıl olan çalışmada ortanca progresyonsuz sağkalım 10,4 yıla 4 yıl olarak adjuvan RT + PCV lehine anlamlı çıkmıştır (HR 0,50 (%95 CI, 0,36-0,68); P<0,001). Bu etki oligodendrogliomda (HR 0,36 (%95 CI, 0,21-0,62); P<0,001) astrositoma (HR 0,58 (%95 CI, 0,33-1,03); P=0.06) göre daha belirgin olmuştur. Ortanca genel sağkalımda da 13,3 yıla 7,8 yıl olarak RT'ye PCV eklenmesinin istastiksel ola-

[1] Uzm. Dr., Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji BD., uguralpyesilova@gmail.com, ORCID iD: 0009-0005-8375-1575

DOI: 10.37609/akya.4400.c21602

KAYNAKLAR

1. Armand JP, Ribrag V, Harrousseau JL, Abrey L. Reappraisal of the use of procarbazine in the treatment of lymphomas and brain tumors. *Therapeutics and Clinical Risk Management.* Nisan 2007;3(2):213-24. doi:10.2147/tcrm.2007.3.2.213
2. Moloney SJ, Wiebkin P, Cummings SW, Prough RA. Metabolic activation of the terminal N-methyl group of N-isopropyl-α-(2-methylhydrazino)- *p* -toluamide hydrochloride (procarbazine). *Carcinogenesis.* 1985;6(3):397-401. doi:10.1093/carcin/6.3.397
3. Preiss R, Baumann F, Regenthal R, Matthias M. Plasma kinetics of procarbazine and azo-procarbazine in humans. *Anti-Cancer Drugs.* Ocak 2006;17(1):75-80. doi:10.1097/01.cad.0000181591.85476.aa
4. Newton HB. *Handbook of brain tumor chemotherapy.* Amsterdam Boston: Elsevier/Academic; 2006.
5. Holt A, Callingham BA. Further Studies on the Ex-vivo Effects of Procarbazine and Monomethylhydrazine on Rat Semicarbazide-sensitive Amine Oxidase and Monoamine Oxidase Activities. *Journal of Pharmacy and Pharmacology.* 01 Ekim 1995;47(10):837-45. doi:10.1111/j.2042-7158.1995.tb05751.x
6. Shaw EG, Wang M, Coons SW, Brachman DG, Buckner JC, Stelzer KJ, vd. Randomized Trial of Radiation Therapy Plus Procarbazine, Lomustine, and Vincristine Chemotherapy for Supratentorial Adult Low-Grade Glioma: Initial Results of RTOG 9802. *Journal of Clinical Oncology.* 01 Eylül 2012;30(25):3065-70. doi:10.1200/JCO.2011.35.8598
7. Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, Chakravarti A, Gilbert MR, Barger GR, vd. Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. *The New England Journal of Medicine.* 07 Nisan 2016;374(14):1344-55. doi:10.1056/NEJMoa1500925
8. Bell EH, Zhang P, Shaw EG, Buckner JC, Barger GR, Bullard DE, vd. Comprehensive Genomic Analysis in NRG Oncology/RTOG 9802: A Phase III Trial of Radiation Versus Radiation Plus Procarbazine, Lomustine (CCNU), and Vincristine in High-Risk Low-Grade Glioma. *Journal of Clinical Oncology.* 10 Ekim 2020;38(29):3407-17. doi:10.1200/JCO.19.02983
9. Van Den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJB, Kros JM, Kouwenhoven MCM, Delattre JY, vd. Adjuvant Procarbazine, Lomustine, and Vincristine Chemotherapy in Newly Diagnosed Anaplastic Oligodendroglioma: Long-Term Follow-Up of EORTC Brain Tumor Group Study 26951. *Journal of Clinical Oncology.* 20 Ocak 2013;31(3):344-50. doi:10.1200/JCO.2012.43.2229
10. Van Den Bent MJ, Erdem-Eraslan L, Idbaih A, De Rooi J, Eilers PHC, Spliet WGM, vd. *MGMT* -STP27 Methylation Status as Predictive Marker for Response to PCV in Anaplastic Oligodendrogliomas and Oligoastrocytomas. A Report from EORTC Study 26951. *Clinical Cancer Research.* 01 Ekim 2013;19(19):5513-22. doi:10.1158/1078-0432.CCR-13-1157
11. Cairncross G, Wang M, Shaw E, Jenkins R, Brachman D, Buckner J, vd. Phase III Trial of Chemoradiotherapy for Anaplastic Oligodendroglioma: Long-Term Results of RTOG 9402. *Journal of Clinical Oncology.* 20 Ocak 2013;31(3):337-43. doi:10.1200/JCO.2012.43.2674
12. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, Hasenclever D, vd. Standard and Increased-Dose BEACOPP Chemotherapy Compared with COPP-ABVD for Advanced Hodgkin's Disease. *The New England Journal of Medicine.* 12 Haziran 2003;348(24):2386-95. doi:10.1056/NEJMoa022473
13. Engert A, Diehl V, Franklin J, Lohri A, Dörken B, Ludwig WD, vd. Escalated-Dose BEACOPP in the Treatment of Patients With Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: 10 Years of Follow-Up of the GHSG HD9 Study. *Journal of Clinical Oncology.* 20 Eylül 2009;27(27):4548-54. doi:10.1200/JCO.2008.19.8820
14. Borchmann P, Ferdinandus J, Schneider G, Moccia A, Greil R, Hertzberg M, vd. Assessing the efficacy and tolerability of PET-guided BrECADD versus eBEACOPP in advanced-stage, classical Hodgkin lymphoma (HD21): a randomised, multicentre, parallel, open-label, phase 3 trial. *The Lancet.* Temmuz 2024;404(10450):341-52. doi:10.1016/S0140-6736(24)01315-1
15. Chao N, Rosenberg S, Horning S. CEPP(B): an effective and well-tolerated regimen in poor-risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood.* 01 Ekim 1990;76(7):1293-8. doi:10.1182/blood.V76.7.1293.1293
16. Omuro A, Correa DD, DeAngelis LM, Moskowitz CH, Matasar MJ, Kaley TJ, vd. R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Blood.* 26 Şubat 2015;125(9):1403-10. doi:10.1182/blood-2014-10-604561
17. Kwok KK, Vincent EC, Gibson JN. Antineoplastic Drugs. Içinde: *Pharmacology and Therapeutics for Dentistry* [Internet]. Elsevier; 2017 [a.yer 22 Şubat 2026]. s. 530-62. Erişim adresi: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323393072000369 doi:10.1016/B978-0-323-39307-2.00036-9
18. Scatchard K, Ming Lee S. Neurotoxicity of Chemotherapy. Içinde: *Blue Books of Neurology* [Internet]. Elsevier; 2010 [a.yer 22 Şubat 2026]. s. 352-71. Erişim adresi: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780750675161000165 doi:10.1016/B978-0-7506-7516-1.00016-5
19. Mahmood T, Mudad R. Pulmonary toxicity secondary to procarbazine. *American Journal of Clinical Oncology.* Nisan 2002;25(2):187-8. doi:10.1097/00000421-200204000-00018 PubMed PMID: 11943900.
20. Lee IP, Dixon RL. Mutagenicity, carcinogenicity and teratogenicity of procarbazine. *Mutation Research/Reviews in Genetic Toxicology.* Ocak 1978;55(1):1-14. doi:10.1016/0165-1110(78)90009-X
21. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, Bohlke K, Barbour SY, Clark-Snow RA, vd. Antiemetics: ASCO Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology.* 20 Ağustos 2020;38(24):2782-97. doi:10.1200/JCO.20.01296
22. Solimando DA, Waddell JA. Procarbazine, Lomustine, and Vincristine (PCV) Regimen for Central Nervous System Tumors. *Hospital Pharmacy.* Şubat 2017;52(2):98-104. doi:10.1310/hpj5202-98 PubMed PMID: 28321136; PubMed Central PMCID: PMC5345921.
23. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, Hasenclever D, vd. Standard and Increased-Dose BEACOPP Chemotherapy Compared with COPP-ABVD for Advanced Hodgkin's Disease. *The New England Journal of Medicine.* 12 Haziran 2003;348(24):2386-95. doi:10.1056/NEJMoa022473
24. Sponzo RW, Arseneau JC, Canellos GP. Procarbazine Induced Oxidative Haemolysis: Relationship to *in Vivo* Red Cell Survival. *British Journal of Haematology.* Ağustos 1974;27(4):587-95. doi:10.1111/j.1365-2141.1974.tb06624.x
25. Fesler MJ, Becker-Koepke S, Di Bisceglie AM, Petruska PJ. Procarbazine-Induced Hepatotoxicity: Case Report and Review of the Literature. *Pharmacotherapy.* Mayıs 2010;30(5):540-540. doi:10.1592/phco.30.5.540
26. Krens SD, Lassche G, Jansman FGA, Desar IME, Lankheet NAG, Burger DM, vd. Dose recommendations for anticancer drugs in patients with renal or hepatic impairment. *The Lancet Oncology.* Nisan 2019;20(4):e200-7. doi:10.1016/S1470-2045(19)30145-7

27. Coyle T, Bushunow P, Winfield J, Wright J, Graziano S. Hypersensitivity reactions to procarbazine with mechlorethamine, vincristine, and procarbazine chemotherapy in the treatment of glioma. *Cancer.* 15 Mayıs 1992;69(10):2532-40. doi:10.1002/1097-0142(19920515)69:10<2532::AID-CNCR2820691024>3.0.CO;2-I
28. Bokemeyer C, Schmoll HJ, van Rhee J, Kuczyk M, Schuppert F, Poliwoda H. Long-term gonadal toxicity after therapy for Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. *Annals of Hematology.* Mart 1994;68(3):105-10. doi:10.1007/BF01727413 PubMed PMID: 8167175.
29. Postma TJ, Van Groeningen CJ, Witjes RJGM, Weerts JGE, Kralendonk JH, Heimans JJ. Neurotoxicity of combination chemotherapy with procarbazine, CCNU and vincristine (PCV) for recurrent glioma. *Journal of Neuro-Oncology.* Mayıs 1998;38(1):69-75. doi:10.1023/A:1005909318270
30. Holt A, Callingham BA. Further Studies on the Ex-vivo Effects of Procarbazine and Monomethylhydrazine on Rat Semicarbazide-sensitive Amine Oxidase and Monoamine Oxidase Activities. *Journal of Pharmacy and Pharmacology.* 01 Ekim 1995;47(10):837-45. doi:10.1111/j.2042-7158.1995.tb05751.x
31. Karamanakos PN, Pappas P, Boumba V, Marselos M. Increased Brain Serotonin Rather Than Increased Blood Acetaldehyde as a Common Denominator Behind Alleged Disulfiram-Like Reactions. *International Journal of Toxicology.* Mayıs 2020;39(3):248-55. doi:10.1177/1091581820918169
32. Schein PS, Winokur SH. Immunosuppressive and Cytotoxic Chemotherapy: Long-Term Complications. *Annals of Internal Medicine.* 01 Ocak 1975;82(1):84-95. doi:10.7326/0003-4819-82-1-84

LOMUSTİN (CCNU)

Esra ZEYNELGIL [1]

MOLEKÜL BİLGİSİ

Lomustin (CCNU), nitrozüre grubu alkilleyici antineoplastik ajanlardan biridir. Kimyasal adı 1-(2-chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourea olup moleküler formülü $C_9H_{16}ClN_3O_2$ ve moleküler ağırlığı 233.7 g/mol'dür. Oral kullanılan yüksek lipofilik bir ajan olan lomustin, kan-beyin bariyerini etkin şekilde geçebilmesi nedeniyle özellikle glioblastoma ve diğer yüksek dereceli gliomaların tedavisinde önemli bir yere sahiptir. Etkisini DNA alkillemesi ve DNA zincirleri arasında çapraz bağ oluşturarak göstermektedir.

ETKİ MEKANİZMASI

Lomustin (CCNU), nitrozüre grubu alkilleyici antineoplastik ajanlardan biri olup özellikle santral sinir sistemi tümörlerinde kullanılan önemli kemoterapötik ajanlar arasında yer almaktadır. Yüksek lipofilik özelliği sayesinde kan-beyin bariyerini etkin şekilde geçebilmesi, lomustini gliomalar ve diğer primer beyin tümörlerinin tedavisinde klinik açıdan değerli kılmaktadır. Antitümör etkisi temel olarak DNA alkillemesi, DNA zincirleri arasında çapraz bağ oluşumu ve DNA tamir mekanizmalarının baskılanması yoluyla gerçekleşmektedir (1–3).

Lomustin oral uygulama sonrası gastrointestinal sistemden iyi emilir ve karaciğerde metabolize olarak aktif ara ürünlere dönüşür. Oluşan aktif metabolitler, DNA üzerinde özellikle O6 ve N7 guanin pozisyonlarına alkil grupları ekleyerek sitotoksik etki oluşturur. Bu alkilasyon sonucu DNA'da yanlış baz eşleşmeleri, tek ve çift zincir kırıkları ile replikasyon hataları meydana gelir. DNA sentezinin bozulması, hücre proliferasyonunun inhibisyonuna ve sonuçta apoptotik hücre ölümüne yol açar (2–4).

Lomustinin önemli etkilerinden biri de DNA zincirleri arasında interstrand çapraz bağlar oluşturmasıdır. Bu çapraz bağlar DNA'nın açılmasını ve replikasyonunu engelleyerek hücrenin bölünme kapasitesini ciddi şekilde bozar. Ayrıca RNA transkripsiyonu ve protein sentezi de sekonder olarak baskılanır. Böylece tümör hücresinin çoğalması durdurularak sitotoksik etki güçlenir (1,3).

Nitrozüre türevlerinin klasik alkilleyici ajanlardan ayrılan önemli özelliklerinden biri protein karbamoilleyici etkileridir. Lomustin, proteinlerde amino gruplarını karbamoilleyerek özellikle DNA tamir enzimlerinin fonksiyonlarını inhibe eder. DNA tamir mekanizmalarının baskılanması, tümör hücresinin oluşan genetik hasarı düzeltmesini zorlaştırır ve ilacın antineoplastik etkinliğini artırır. Bu nedenle lomustin yalnızca doğrudan DNA hasarı oluşturan bir ajan değil, aynı zamanda hücresel tamir süreçlerini de hedefleyen çok yönlü bir kemoterapötik ajandır (2,5).

Lomustin hücre döngüsüne özgül olmayan bir ajan olarak kabul edilmekle birlikte, proliferasyon hızı yüksek olan tümör hücrelerinde daha belirgin etki göstermektedir. Özellikle DNA sentezinin aktif olduğu S fazında oluşan DNA hasarı sitotoksisiteyi artırmaktadır. Bununla birlikte ilacın etkisi yalnızca belirli bir hücre döngüsü fazı ile sınırlı değildir (1,4).

[1] Uzm. Dr., Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, esra23.05@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-7200-9440

DOI: 10.37609/akya.4400.c21603

Pulmoner toksisite nadir ancak ciddi komplikasyonlardan biridir. Dispne, kuru öksürük veya egzersiz intoleransı gelişmesi durumunda akciğer grafisi, yüksek çözünürlüklü BT ve pulmoner fonksiyon testleri ile değerlendirme yapılabilir. Pulmoner fibrozis veya interstisyel pnömoni düşünülen hastalarda lomustin kesilmeli ve gerekli durumlarda kortikosteroid tedavisi başlanmalıdır (26,27).

Tedavi süresince serum kreatinin, üre ve glomerüler filtrasyon hızı takip edilmelidir. Renal fonksiyon bozukluğu gelişen hastalarda hidrasyon sağlanmalı, nefrotoksik ajanlardan kaçınılmalı ve gerekirse doz ayarlaması yapılmalıdır (21).

Baş ağrısı, bilişsel değişiklikler veya nörolojik semptomlar gelişen hastalarda nörolojik değerlendirme, görüntüleme yöntemleri ve metabolik nedenlerin araştırılması gerekebilir. Özellikle eş zamanlı santral sinir sistemi hastalığı bulunan bireylerde yakın takip önerilmektedir (20).

Üreme çağındaki hastalarda tedavi öncesinde fertilite danışmanlığı yapılmalıdır. Erkek hastalarda sperm kriyoprezervasyonu değerlendirilebilir. Gebelik sırasında lomustin kullanımı önerilmemektedir. Tedavi süresince etkili kontrasepsiyon yöntemleri kullanılmalıdır (28).

Uzun süreli lomustin kullanan hastalarda sekonder hematolojik malignite riski göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle persistan sitopeniler veya açıklanamayan hematolojik bozukluklar varlığında ileri değerlendirme yapılmalıdır (29).

Lomustin toksisiteleri çoğunlukla gecikmiş olduğundan tedavi aralıkları genellikle 6 haftadır. Şiddetli toksisite gelişen hastalarda doz azaltımı, kür geciktirilmesi veya tedavinin kesilmesi gerekebilir. Doz modifikasyonları özellikle nötrofil, trombosit ve organ fonksiyon testleri esas alınarak planlanmalıdır (20,21).

Sonuç olarak, lomustin tedavisinde yan etki yönetimi tedavi başarısının önemli bileşenlerinden biridir. Özellikle gecikmiş miyelosupresyon nedeniyle yakın hematolojik takip büyük önem taşımaktadır. Bunun yanında hepatik, pulmoner ve renal toksisitelerin erken tanınması ve uygun destek tedavilerinin uygulanması, tedaviye bağlı morbiditeyi azaltabilmektedir. Modern nöroonkoloji pratiğinde lomustin kullanımında multidisipliner yaklaşım ve bireyselleştirilmiş toksisite yönetimi temel prensipler arasında yer almaktadır (20–22).

KAYNAKLAR

1. DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 12th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2023.
2. Chabner BA, Longo DL. *Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice*. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2023.
3. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 14th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2022.
4. Friedman HS, Kerby T, Calvert H. Temozolomide and treatment of malignant glioma. Clin Cancer Res. 2000;6(7):2585-97.
5. Perry JR, Bélanger K, Mason WP, et al. Phase II trial of continuous dose-intense temozolomide in recurrent malignant glioma: RESCUE study. J Clin Oncol. 2010;28(12):2051-7.
6. Weller M, van den Bent M, Hopkins K, et al. EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. Lancet Oncol. 2014;15(9):e395-e403.
7. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. N Engl J Med. 2005;352(10):997-1003.
8. Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E, et al. Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and clinical response of gliomas to alkylating agents. N Engl J Med. 2000;343(19):1350-4.
9. Wick W, Gorlia T, Bendszus M, et al. Lomustine and bevacizumab in progressive glioblastoma. N Engl J Med. 2017;377(20):1954-63.
10. Wick W, Puduvalli VK, Chamberlain MC, et al. Phase III study of enzastaurin compared with lomustine in the treatment of recurrent intracranial glioblastoma. J Clin Oncol. 2010;28(7):1168-74.
11. Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, et al. Radiation plus procarbazine, CCNU, and vincristine in low-grade glioma. N Engl J Med. 2016;374(14):1344-55.
12. Cairncross G, Wang M, Shaw E, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. J Clin Oncol. 2013;31(3):337-43.
13. van den Bent MJ, Carpentier AF, Brandes AA, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas: EORTC 26951. J Clin Oncol. 2006;24(18):2715-22.
14. Herrlinger U, Tzaridis T, Mack F, et al. Lomustine-temozolomide combination therapy versus standard temozolomide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CeTeG/NOA-09): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2019;393(10172):678-88.
15. Preusser M, Gorlia T, van den Bent MJ, et al. Lomustine with or without reirradiation for first progression of glioblastoma: LEGATO EORTC-2227-BTG study protocol for a randomized phase III study. Trials. 2024;25:404.
16. ClinicalTrials.gov. Study to evaluate eflornithine + lomustine vs lomustine in recurrent anaplastic astrocytoma patients (STELLAR). ClinicalTrials.gov identifier: NCT02796261.
17. Lim M, Xia Y, Bettegowda C, Weller M. Current state of immunotherapy for glioblastoma. Nat Rev Clin Oncol.

2018;15(7):422-42.
18. Reardon DA, Brandes AA, Omuro A, et al. Effect of nivolumab vs bevacizumab in patients with recurrent glioblastoma: the CheckMate 143 phase 3 randomized clinical trial. JAMA Oncol. 2020;6(7):1003-10.
19. Mergen E, Sari H, et al. Tumor Treating Fields therapy and lomustine in recurrent glioblastoma: current evidence and future perspectives. Cancers (Basel). 2024;16:xxxx.
20. Lomustine Capsules [prescribing information]. Cranbury, NJ: NextSource Biotechnology; revised 2024.
21. Cancer Care Ontario. Lomustine drug monograph. Toronto: Cancer Care Ontario.
22. DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 12th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2023.
23. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2016;27(suppl 5):v111-v118.
24. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, et al. Antiemetics: ASCO guideline update. J Clin Oncol. 2020;38(24):2782-97.
25. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012.
26. O'Driscoll BR, Hasleton PS, Taylor PM, et al. Active lung fibrosis up to 17 years after chemotherapy with carmustine (BCNU) in childhood. N Engl J Med. 1990;323(6):378-82.
27. Sleijfer S. Bleomycin-induced pneumonitis. Chest. 2001;120(2):617-24.
28. Howell SJ, Shalet SM. Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery. J Natl Cancer Inst Monogr. 2005;(34):12-7.
29. Travis LB, Holowaty EJ, Bergfeldt K, et al. Risk of leukemia after platinum-based chemotherapy for ovarian cancer. N Engl J Med. 1999;340(5):351-7.

FOTEMUSTİN

Galip Can UYAR [1]

GİRİŞ

Fotemustin, nitrozüre türevi bir alkilleyici ajan olup 1980'li yıllarda Fransa'da Servier Laboratuvarları tarafından geliştirilmiştir (1, 2). Geliştirildiği dönemde, özellikle malign melanom ve yüksek dereceli gliomlar gibi agresif tümörlerde sistemik tedavi seçeneklerinin son derece sınırlı olması, yeni kemoterapötik ajanlara olan ihtiyacı belirgin hâle getirmiştir. Bu bağlamda fotemustin, klasik sitotoksik ajanların yetersiz kaldığı klinik senaryolara yönelik rasyonel bir alternatif olarak ortaya çıkmıştır (2, 3).

Fotemustinin klinik açıdan dikkat çekmesini sağlayan en önemli özelliği, yüksek lipofilisitesi sayesinde kan–beyin bariyerini etkin biçimde geçebilmesidir. Bu farmakolojik özellik, ilacı merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu bulunan malign melanom ve yüksek dereceli gliomlarda klinik olarak anlamlı kılmıştır (1). Melanomda beyin metastazları, tarihsel olarak kötü prognozla ilişkili olup sistemik tedavilere dirençli bir alt grup olarak kabul edilmiştir. Sitotoksik kemoterapilerin büyük kısmı MSS'ye yeterli düzeyde ulaşamadığından, intrakraniyal hastalık kontrolü uzun yıllar boyunca önemli bir klinik sorun olarak kalmıştır. Fotemustin, bu biyolojik ve klinik boşluğu doldurabilecek özellikleri nedeniyle özellikle MSS tutulumu olan hastalarda umut verici bir ajan olarak değerlendirilmiştir (1, 3).

Fotemustin, tarihsel olarak dakarbazin (DTIC) ve diğer klasik sitotoksik ajanların sınırlı etkinliği sonrasında, MSS penetrasyonu yüksek bir kemoterapötik seçenek arayışının ürünü olarak klinik kullanıma girmiştir (2, 3). DTIC'nin uzun yıllar metastatik melanomda standart tedavi olarak kabul edilmesine rağmen, objektif yanıt oranlarının düşük ve sağkalım kazanımının sınırlı olması, alternatif ajanların araştırılmasına yol açmıştır. Bu dönemde fotemustin, DTIC'ye kıyasla daha yüksek yanıt oranları ve özellikle beyin metastazlarının kontrolü açısından potansiyel avantajları nedeniyle klinik çalışmalarda yoğun biçimde incelenmiştir (3).

Kimyasal olarak fotemustin S-(2-kloroetil)-N-(2-kloroetil)-N-(2-floroetil)-N-nitrozokarbamoil karbamat yapısına sahiptir. Karmustin (BCNU) ve lomustin (CCNU) gibi klasik nitrozürelerle aynı farmakolojik sınıfta yer almakla birlikte, florlanmış yan zinciri sayesinde daha stabil, daha lipofilik ve bifonksiyonel alkilleyici özellik gösterir (1, 4). Bu yapısal farklılıklar, fotemustinin farmakokinetik profilini olumlu yönde etkileyerek hem sistemik dolaşımda hem de MSS'de etkin konsantrasyonlara ulaşabilmesini sağlamaktadır.

Florlanmış yan zincirin kazandırdığı yüksek lipofilisite, fotemustinin beyin dokusuna geçişini artırmakta ve intrakraniyal tümörlerde terapötik etki potansiyelini güçlendirmektedir. Bu özellik, fotemustini nitrozüre sınıfı içerisinde MSS'ye yönelik kullanımlar açısından ayrıcalıklı bir konuma taşımıştır (1, 4). Nitekim erken dönem klinik ve farmakolojik çalışmalar, fotemustinin beyin omurilik sıvısında anlamlı düzeylerde saptanabildiğini ve intrakraniyal tümör yükü

[1] Uzm. Dr., Etlik Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, g.can_uyar@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-0698-777X

DOI: 10.37609/akya.4400.c21604

KAYNAKLAR

1. Beauchesne P. Fotemustine: a third-generation nitrosourea for the treatment of recurrent malignant gliomas. Cancers (Basel). 2012;4(1):77-87. doi: 10.3390/cancers4010077.
2. Quéreux G, Dréno B. Fotemustine for the treatment of melanoma. Expert Opin Pharmacother. 2011;12(18):2891-904. doi: 10.1517/14656566.2011.633513.
3. Avril MF, Aamdal S, Grob JJ, Hauschild A, Mohr P, Bonerandi JJ, et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. J Clin Oncol. 2004;22(6):1118-25. doi: 10.1200/jco.2004.04.165.
4. Iliadis A, Launay-Iliadis MC, Lucas C, Fety R, Lokiec F, Tranchand B, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of nitrosourea fotemustine: a French cancer centre multicentric study. Eur J Cancer. 1996;32a(3):455-60. doi: 10.1016/0959-8049(95)00565-x.
5. LeDoux SP, Woodley SE, Patton NJ, Wilson GL. Mechanisms of nitrosourea-induced beta-cell damage. Alterations in DNA. Diabetes. 1986;35(8):866-72. doi: 10.2337/diab.35.8.866.
6. Jurkovicova D, Neophytou CM, Gašparović A, Gonçalves AC. DNA Damage Response in Cancer Therapy and Resistance: Challenges and Opportunities. Int J Mol Sci. 2022;23(23). doi: 10.3390/ijms232314672.
7. Brandner S, McAleenan A, Kelly C, Spiga F, Cheng HY, Dawson S, et al. MGMT promoter methylation testing to predict overall survival in people with glioblastoma treated with temozolomide: a comprehensive meta-analysis based on a Cochrane Systematic Review. Neuro Oncol. 2021;23(9):1457-69. doi: 10.1093/neuonc/noab105.
8. Fabi A, Metro G, Russillo M, Vidiri A, Carapella CM, Maschio M, et al. Treatment of recurrent malignant gliomas with fotemustine monotherapy: impact of dose and correlation with MGMT promoter methylation. BMC Cancer. 2009;9:101. doi: 10.1186/1471-2407-9-101.
9. Frenay M, Giroux B, Khoury S, Derlon JM, Namer M. Phase II study of fotemustine in recurrent supratentorial malignant gliomas. European Journal of Cancer and Clinical Oncology. 1991;27(7):852-6. doi: https://doi.org/10.1016/0277-5379(91)90133-X.
10. Addeo R, Caraglia M, De Santi MS, Montella L, Abbruzzese A, Parlato C, et al. A new schedule of fotemustine in temozolomide-pretreated patients with relapsing glioblastoma. J Neurooncol. 2011;102(3):417-24. doi: 10.1007/s11060-010-0329-z.
11. Minniti G, Agolli L, Falco T, Scaringi C, Lanzetta G, Caporello P, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy in combination with bevacizumab or fotemustine for patients with progressive malignant gliomas. J Neurooncol. 2015;122(3):559-66. doi: 10.1007/s11060-015-1745-x.
12. Silvani A, Lamperti E, Gaviani P, Eoli M, Fiumani A, Salmaggi A, et al. Salvage chemotherapy with procarbazine and fotemustine combination in the treatment of temozolomide treated recurrent glioblastoma patients. J Neurooncol. 2008;87(2):143-51. doi: 10.1007/s11060-007-9427-y.
13. Daponte A, Signoriello S, Maiorino L, Massidda B, Simeone E, Grimaldi AM, et al. Phase III randomized study of fotemustine and dacarbazine versus dacarbazine with or without interferon-α in advanced malignant melanoma. J Transl Med. 2013;11:38. doi: 10.1186/1479-5876-11-38.
14. Mornex F, Thomas L, Mohr P, Hauschild A, Delaunay MM, Lesimple T, et al. A prospective randomized multicentre phase III trial of fotemustine plus whole brain irradiation versus fotemustine alone in cerebral metastases of malignant melanoma. Melanoma Res. 2003;13(1):97-103. doi: 10.1097/00008390-200302000-00016.
15. Leyvraz S, Piperno-Neumann S, Suciu S, Baurain JF, Zdzienicki M, Testori A, et al. Hepatic intra-arterial versus intravenous fotemustine in patients with liver metastases from uveal melanoma (EORTC 18021): a multicentric randomized trial. Ann Oncol. 2014;25(3):742-6. doi: 10.1093/annonc/mdt585.
16. Di Giacomo AM, Ascierto PA, Pilla L, Santinami M, Ferrucci PF, Giannarelli D, et al. Ipilimumab and fotemustine in patients with advanced melanoma (NIBIT-M1): an open-label, single-arm phase 2 trial. Lancet Oncol. 2012;13(9):879-86. doi: 10.1016/s1470-2045(12)70324-8.
17. Di Giacomo AM, Ascierto PA, Queirolo P, Pilla L, Ridolfi R, Santinami M, et al. Three-year follow-up of advanced melanoma patients who received ipilimumab plus fotemustine in the Italian Network for Tumor Biotherapy (NIBIT)-M1 phase II study. Ann Oncol. 2015;26(4):798-803. doi: 10.1093/annonc/mdu577.
18. Di Giacomo AM, Chiarion-Sileni V, Del Vecchio M, Ferrucci PF, Guida M, Quaglino P, et al. Primary Analysis and 4-Year Follow-Up of the Phase III NIBIT-M2 Trial in Melanoma Patients With Brain Metastases. Clin Cancer Res. 2021;27(17):4737-45. doi: 10.1158/1078-0432.Ccr-21-1046.
19. Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbonnel F, Wang Y, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022;33(12):1217-38. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.001.

LAROMUSTİN (CLORETAZINE)

Tuğçe CEYHAN MATUR [1]

ETKİ MEKANİZMASI

Laromustin (cloretazine, VNP-40101M), sülfonilhidrazin sınıfında bir alkilleyici ajandır. Klasik nitrozürelerden farklı olarak ön ilaç özelliği vardır. İlacın sitotoksik etkisi, fizyolojik koşullarda gerçekleşen baz-katalizli aktivasyonuyla ortaya çıkan kısa yarı ömürlü bir kloroetilleyici tür olan 90CE (1,2-bis[methylsulfonyl]-1-[2-chloroethyl] hydrazine) ile güçlü bir karbamoilleyici ajan olan metilizosiyanat oluşan iki ara üründür. Laromustinin antitümör özelliği birbiri ile sinerjisit etki gösteren iki reaktif ara ürün aracılığıyla gerçekleşmektedir. (1,2)

Laromustinin başlıca sitotoksik etkisi, 90CE aracılığı ile gerçekleşen DNA kloroetilleme reaksiyonları üzerinden ortaya çıkmaktadır. Bir diğer kloroetilleme reaksiyonu gösteren alkilleyici ajan olan karmustineden farklı olarak 90CE, guanin bazının özellikle O6 pozisyonuna bağlanmakta ve karşı DNA zincirinde sitozin ile G–C interstrand DNA çapraz bağları oluşturmaktadır. Bu çapraz bağlar, DNA replikasyonuna ve transkripsiyonuna önemli bir şekilde engel olarak hücre döngüsünde duraksatır ve sonuçta hücresel ölüm mekanizmalarının aktivasyonuna neden olmaktadır. (2,3)

Laromustinin karmustine ile bir diğer önemli ayırt edici özelliklerinden biri ise karmustinede izlenen N7-guanine alkillemesinin minimal düzeyde olmasıdır. Bu durum, tek iplikli DNA kırıklarının daha az oluşmasına ve letal interstrand çapraz bağların daha yüksek oranda meydana gelmesine yol açmaktadır. Bu özellikleri ile laromustine daha yüksek antitümör etkinlik ile daha düşük mutajenik potansiyeli bir arada sunabilen bir alkilleyici ajan profili sergilemektedir. (4)

Laromustinin etkinliği sadece DNA hasarı oluşturmasıyla sınırlı değildir. Biyoaktivasyon sırasında açığa çıkan bir diğer reaktif ara ürün olan metilizosiyanat, DNA hasarı sonucu gelişen hücresel onarım yanıtlarını baskılayan kritik bir rol üstlenmektedir. Metilizosiyanat, başta O6-alkilguanin DNA alkiltransferaz (AGT) olmak üzere çeşitli DNA onarım proteinlerini karbamoilleyerek fonksiyonel olarak inhibe etmektedir. AGT, normal koşullarda O6-guanindeki alkil gruplarını uzaklaştırarak DNA çapraz bağ oluşumunu engelleyen temel direnç mekanizmalarından biridir. Metilizosiyanata bağlı AGT inhibisyonu, 90CE nedeniyle oluşan O6-guanine alkillemenin kalıcı hale gelmesini ve DNA çapraz bağlarının etkin biçimde oluşması 90 CE arasındaki sinerjistik ilişkiyi göstermektedir.(5,6)

Laromustine bağlı DNA interstrand çapraz bağları, hücrelerde belirgin bir G2/M fazı hücre döngüsü duraksamasına yol açmaktadır. Bunun yanı sıra, histon H2AX fosforilasyonunda artış gözlenmesi, hücrede çift iplikli DNA kırıkları ve replikasyon stresi geliştiğini göstermektedir. Bu hasar yanıtı, özellikle yüksek proliferasyon hızına sahip malign hücrelerde geri döndürülemez DNA hasarı birikimine ve apoptotik hücre ölümü ile sonuçlanmaktadır(6,7).

Laromustin, klasik nitrozürelerin aksine hidroksietilleyici veya vinilleyici reaktif ara ürünler oluşturmaması ve hücresel glutatyon redüktaz aktivitesini in-

[1] Uzm. Dr., İstanbul Üniversitesi Onkoloji Ensitüsü, drtugceceyhan@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-9994-5415

DOI: 10.37609/akya.4400.c21605

Laromustin ile ilişkili pulmoner advers olaylar nadir olmakla birlikte, bazı serilerde enfeksiyon dışı solunumsal toksisiteler (dispne, plevral efüzyon ve 'buzlu cam' opasiteleri) raporlanmış; kortikosteroid uygulanan olgularda semptomların gerilediği bildirilmiştir. Bu durum, klinik pratikte ayırıcı tanıda nonenfeksiyöz akciğer toksisitesinin dikkate alınmasını ve uygun hastalarda antiinflamatuvar tedavinin tartışılmasını desteklemektedir(16).

Genel olarak laromustin çalışmalarında yan etki yönetimi, yakın izlem, zamanında destek tedavileri ve doz modifikasyonları ile sürdürülebilir kılınmış; ancak özellikle kombinasyon tedavilerinde miyelosupresyona bağlı komplikasyonların tedavi sonuçlarını belirleyici olduğu vurgulanmıştır.

Laromustin klinik çalışmalarında tedavinin sürdürülmesine yönelik kararlarda toksisiteyle birlikte toksisitenin süresi ve gerileme seyri de önemli olmuştur. Doz sınırlayıcı toksisite gelişen hastalarda kalıcı doz azaltımı yapılmış ve yeni kür öncesi toksisitenin yeterince gerilemesi şart koşulmuştur. Bu durum, laromustin uygulamalarında kürler arası toparlanmanın temel bir karar kriteri olduğunu göstermektedir(14).

KAYNAKLAR

1. Penketh PG, Shyam K, Baumann RP, et al. 1,2-Bis(methylsulfonyl)-1-(2-chloroethyl)-2-[(methylamino)carbonyl] hydrazine (VNP40101M): I. Direct inhibition of O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase (AGT) by electrophilic species generated by decomposition. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2004;53(4):279–287. doi:10.1007/s00280-003-0740-7
2. Penketh PG, Shyam K, Sartorelli AC. Comparison of DNA lesions produced by tumor-inhibitory 1,2-bis(sulfonyl)hydrazines and chloroethylnitrosoureas. *Biochemical Pharmacology*. 2000;59(3):283–291. doi:10.1016/s0006-2952(99)00328-7
3. Pratviel G, Shyam K, Sartorelli AC. Cytotoxic and DNA-damaging effects of 1,2-bis(sulfonyl)hydrazines on human cells of the Mer+ and Mer- phenotype. *Cancer Biochemistry Biophysics*. 1989;10(4):365–375.
4. Briscoe WT, Duarte SP. Preferential alkylation by 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU) of guanines with guanines as neighboring bases in DNA. *Biochemical Pharmacology*. 1988;37(6):1061–1066. doi:10.1016/0006-2952(88)90511-4
5. Ishiguro K, Shyam K, Penketh PG, et al. Role of O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase in the cytotoxic activity of cloretazine. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2005;4(11):1755–1763. doi:10.1158/1535-7163.MCT-05-0169
6. Ishiguro K, Seow HA, Penketh PG, et al. Mode of action of the chloroethylating and carbamoylating moieties of the prodrug cloretazine. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2006;5(4):969–976. doi:10.1158/1535-7163.MCT-05-0532
7. Fernandez-Capetillo O, Lee A, Nussenzweig M, et al. H2AX: the histone guardian of the genome. *DNA Repair*. 2004;3(8-9):959–967. doi:10.1016/j.dnarep.2004.03.024
8. Vey N, Giles F. Laromustine (cloretazine). *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2010;11(4):657–667. doi:10.1517/14656561003621232
9. Alvarado Y, Swords R, Kelly KR, et al. Clinical activity of laromustine (OnriginTM) in hematologic malignancies. *Expert Review of Hematology*. 2009;2(5):481–488. doi:10.1586/ehm.09.38
10. Giles FJ, Thomas D, Garcia-Manero G, et al. A Phase I and Pharmacokinetic Study of VNP40101M, a Novel Sulfonylhydrazine Alkylating Agent, in Patients with Refractory Leukemia. *Clinical Cancer Research*. 2004;10(9):2908–2917. doi:10.1158/1078-0432.CCR-03-0738
11. Mao J, Xu Y, Wu D, et al. Pharmacokinetics, mass balance, and tissue distribution of a novel DNA alkylating agent, VNP40101M, in rats. *AAPS PharmSci*. 2002;4(4):46–52. doi:10.1208/ps040424
12. Murren J, Modiano M, Kummar S, et al. A phase I and pharmacokinetic study of VNP40101M, a new alkylating agent, in patients with advanced or metastatic cancer. *Investigational New Drugs*. 2005;23(2):123–135. doi:10.1007/s10637-005-5857-6
13. Giles F, Verstovsek S, Thomas D, et al. Phase I study of cloretazine (VNP40101M), a novel sulfonylhydrazine alkylating agent, combined with cytarabine in patients with refractory leukemia. *Clinical Cancer Research*. 2005;11(21):7817–7824. doi:10.1158/1078-0432.CCR-05-1070
14. Giles F, Rizzieri D, Karp J, et al. Cloretazine (VNP40101M), a novel sulfonylhydrazine alkylating agent, in patients age 60 years or older with previously untreated acute myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(1):25–31. doi:10.1200/JCO.2006.07.0961
15. Schiller GJ, O'Brien SM, Pigneux A, et al. Single-agent laromustine, a novel alkylating agent, has significant activity in older patients with previously untreated poor-risk acute myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(5):815–821. doi:10.1200/JCO.2009.24.2008
16. Giles F, Vey N, DeAngelo D, et al. Phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind study of high-dose continuous infusion cytarabine alone or with laromustine (VNP40101M) in patients with acute myeloid leukemia in first relapse. *Blood*. 2009;114(19):4027–4033. doi:10.1182/blood-2009-06-229351

BENDAMUSTİN

Elif SERTESEN ÇAMÖZ [1]

MOLEKÜL

Bendamustin, onkoloji pratiğinde, özellikle hematolojik malignitelerin tedavisinde kendine özgü bir yer edinmiş sitotoksik bir ajandır. Onu diğer kemoterapötiklerden ayıran temel özelliği, tek bir molekülde hem alkilleyici ajan hem de pürin analoğu özelliklerini birleştiren hibrit yapısıdır. Bu çift fonksiyonlu kimyasal mimari, ilacın antineoplastik etkinliğinin temelini oluşturur ve diğer alkilleyici ajanlarla eksik çapraz direnç göstermesini sağlayarak tedaviye dirençli veya nüks etmiş lenfoid malignitelerde değerli bir seçenek olarak konumunu pekiştirir (1).

Bendamustinin kimyasal yapısı üç temel bileşenden oluşur: alkilleyici işlevden sorumlu nitrojen mustard (2-kloroetilamin) grubu deoksiribonükleikasit (DNA) üzerinde kovalent bağlar oluşturarak replikasyon ve transkripsiyonu bozar; yapıya entegre edilmiş benzimidazol halkası bir pürin analoğu gibi davranarak DNA onarım mekanizmalarını yavaşlatır; molekülün ucundaki butirik asit grubu ise suda çözünürlük kazandırarak intravenöz uygulama için uygun formülasyon geliştirilmesini sağlar.

Bendamustin, ilk olarak 1960'larda Doğu Almanya'da sentezlenmiş, ancak Batı'da klinik kullanıma girmesi çok daha sonraya dayanmaktadır. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayını 2008 yılında kronik lenfositik lösemi (KLL) ve rituksimaba dirençli indolent non-Hodgkin lenfoma (NHL) endikasyonlarında almıştır. Günümüzde KLL, indolent NHL, mantle hücreli lenfoma (MCL) ve multipl miyelom (MM) gibi lenfoid malignitelerin tedavisinde kullanılmaktadır.

Etki Mekanizması

Bendamustinin etki mekanizmasının çok yönlülüğü ona önemli bir terapötik avantaj sağlar. Özellikle diğer alkilleyici ajanlara direnç geliştirmiş tümörlerde dahi etkinlik gösterebilmesi, ilacın pürin analoğu benzeri yapısının DNA hasarının onarımını daha zor ve yavaş hale getirmesinden kaynaklanır (1). Bu eksik çapraz direnç, bendamustini önceki kemoterapi rejimlerine dirençli vakalar için kritik bir seçenek haline getirir.

Bendamustin, bir nitrojen mustard türevi olarak klasik alkilleyici ajan mekanizmasıyla hareket eder (1). Moleküldeki klor atomu ayrılarak reaktif, pozitif yüklü bir aziridinyum halkası oluşturur. Bu halka DNA'daki guanin gibi nükleofillerle reaksiyona girerek kovalent bağ yapar; molekülün bifonksiyonel yapısı sayesinde ikinci bir aziridinyum halkası oluşarak DNA zincirleri arasında veya aynı zincir içinde çapraz bağlar (cross-links) meydana getirir. Öte yandan benzimidazol halkasının pürinlere yapısal benzerliği, molekülün DNA heliksine stabil biçimde yerleşmesini sağlar ve onarım enzimlerinin hasarlı bölgeye erişimini sterik olarak engelleyebilir. Bu ikili etki, bendamustinin oluşturduğu DNA lezyonlarının diğer alkilleyici ajanların neden olduğu hasara kıyasla daha yavaş ve verimsiz onarılmasına yol açar (1).

Sonuç olarak, onarılamayan DNA hasarı hücre içinde bir dizi ölümcül süreci tetikler: programlanmış hücre ölümü (apoptoz) yolağının aktivasyonu, mitotik kontrol noktalarının inhibisyonu ve apoptoz mekanizmalarından kaçabilen hücreler için mitotik katastrof. Bu çok katmanlı etki mekanizması, benda-

[1] Uzm. Dr., Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, sertesen@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-7200-9440

DOI: 10.37609/akya.4400.c21606

Hipogamaglobulinemi gelişen hastalarda serum IgG düzeyi genellikle 400-500 mg/dL eşiğinin altına indiğinde intravenöz immünglobulin (IVIg) replasmanı değerlendirilmelidir (5). Bu karar, yalnızca laboratuvar eşiğine göre değil, hastanın enfeksiyon öyküsü ve klinik tablosunun bütünü değerlendirilerek bireyselleştirilmiş biçimde alınmalıdır. Tedavi süresince ve sonrasında immünglobulin düzeylerinin periyodik ölçümü, hipogamaglobulinemi gelişiminin erken tespitine olanak tanımaktadır.

PJP profilaksisi konusunda mevcut literatür tartışmalı olmakla birlikte, belirli yüksek riskli hasta gruplarında gerekliliği giderek daha fazla kabul görmektedir. Abkur ve arkadaşları CD4+ T hücre sayısının 200/µL'nin altına düşmesi durumunda trimetoprim/sülfametoksazol (TMP-SMX) profilaksisine başlanmasını önermektedir (11). Nettleton ve arkadaşlarının 486 hastalık kohortunda PJP insidansı %1,7 olarak saptanmış ve bu düzey profilaksi eşiği olan %3,5'in altında kalmıştır (12). Güncel öneriler doğrultusunda, özellikle eş zamanlı kortikosteroid kullanımı, önceki kök hücre nakli veya kümülatif ön tedavi gibi ek risk faktörlerinin varlığında PJP profilaksisi bireye özgü değerlendirilmelidir (13). TMP-SMX tolere edilemeyen hastalarda pentamidin inhalasyonu veya atovakuon alternatif olarak kullanılabilir.

PML yönetiminde klinisyenler, tedavi süresince ortaya çıkan yeni nörolojik, bilişsel veya davranışsal belirtilere karşı yüksek bir şüphe eşiğiyle yaklaşmalıdır (5). PML belirtileri sinsi bir başlangıç gösterebilir; hafıza sorunları, kişilik değişiklikleri, koordinasyon bozuklukları veya görsel alan defektleri gibi nöropsikiyatrik bulgular ilk ipuçları olabilir. Hastalar ve hasta yakınları bu belirtilerin aciliyeti konusunda tedavinin başından itibaren bilgilendirilmelidir. PML şüphesi uyandıran herhangi bir klinik tablo geliştiğinde bendamustin tedavisi derhal durdurulmalı; beyin MRG'si (difüzyon ağırlıklı ve T2/FLAIR sekansları dahil), beyin omurilik sıvısı analizi (JC virüs DNA PCR) ve nöroloji konsültasyonu içeren kapsamlı bir değerlendirme başlatılmalıdır (5). PML'nin kesin bir tedavisi olmadığından, erken tanı ve uygun destek tedavisi en kritik yönetim adımlarını oluşturmaktadır.

Non-hematolojik yan etkilerin yönetiminde bulantı ve kusma için tedavi öncesinde serotonin (5-HT3) reseptör antagonistleri (örneğin ondansetron veya granisetron) ve deksametazon ile antiemetik premedikasyon uygulanması önerilir. İnfüzyon süresinin uzatılması da bulantı yoğunluğunu azaltabilir. İnfüzyon reaksiyonu yaşamış hastalarda sonraki sikluslarda kortikosteroid, antihistaminik ve antipiretik premedikasyonuyla tedaviye güvenle devam edilebilmektedir (2). Ciddi anafilaksi durumunda infüzyon derhal sonlandırılmalı ve standart anafilaksi protokolü uygulanmalıdır. Yorgunluk ve iştahsızlık için beslenme danışmanlığı ve tolere edilen düzeyde fiziksel aktivite destekleyici olabilir.

Uzun vadeli izlem açısından FAERS verilerinin ortaya koyduğu melanom dışı cilt kanseri riski nedeniyle periyodik dermatolojik muayene önerilmektedir (5). Özellikle önceden kümülatif radyasyon maruziyeti olan hastalarda bu izlem daha sık yapılmalıdır. İkincil miyeloid malignite riski gözetilerek uzun süreli hemogram takibi tedavi bitiminden sonra da sürdürülmeli; açıklanamayan sitopeni, periferik yaymada displastik bulgular veya klonal sitopeninin erken belirtileri gelişmesi durumunda kemik iliği biyopsisi değerlendirilmelidir (2). Hastalar tedavi bitiminden sonra da bu riskler konusunda bilgilendirilmeli ve düzenli takipten vazgeçmemeleri ısrarla vurgulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. DeVita, V. T., Hellman, S., & Rosenberg, S. A. (Eds.). Alkylating Agents. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. (11th ed.). Wolters Kluwer, 2019.
2. Friedberg, J. W., Cohen, P., Chen, L., et al. (2008). Bendamustine in Patients With Rituximab-Refractory Indolent and Transformed Non-Hodgkin's Lymphoma: Results From a Phase II Multicenter, Single-Agent Study. Journal of Clinical Oncology, 26(2), 204-210.
3. Gafter-Gvili, A., Gurion, R., Raanani, P., Shpilberg, O., & Vidal, L. (2017). Bendamustine-associated infections: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Hematological Oncology, 35(3), 424-431.
4. Flinn, I. W., van der Jagt, R., Kahl, B. S., et al. (2014). Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. Blood, 123(19), 2944-2952.
5. Li, D., Zhang, Y., Ni, J. Q., et al. (2024). Post-marketing risk analysis of bendamustine: a real-world approach based on the FAERS database. Frontiers in Pharmacology, 15, 1372401.
6. Maruyama, D., Tobinai, K., Ogura, M., et al. (2015). Prolonged lymphocytopenia after bendamustine therapy in patients with relapsed or refractory indolent B-cell and mantle cell lymphoma. Blood Cancer Journal, 5(10), e362.
7. Pezzullo, L., Giudice, V., Serio, B., et al. (2021). Real-world evidence of cytomegalovirus reactivation in non-Hodgkin lymphomas treated with bendamustine-containing regimens. Open Medicine, 16(1), 672-682.

8. Wu, T. K. Y., Tang, K. H. K., Hwang, Y. Y., et al. (2022). Bendamustine treatment of haematological malignancies: significant risks of opportunistic viral, fungal and bacterial infections. Hematology, 27(1), 535-542.
9. Seto, W. K., Chan, T. S. Y., Hwang, Y. Y., et al. (2019). Risk of HBV reactivation in patients with B-cell lymphomas receiving obinutuzumab or rituximab immunochemotherapy. Blood, 133(2), 137-146.
10. Mikulska, M., Lanini, S., Gudiol, C., et al. (2018). ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies. Clinical Microbiology and Infection, 24(Suppl 2), S71-S82.
11. Abkur, T. M., Willis, F., Nolan, A., & Mahon, F. X. (2015). Pneumocystis jiroveci prophylaxis in patients undergoing bendamustine treatment: the need for a standardized protocol. Clinical Case Reports, 3(6), 506-509.
12. Nettleton, E., White, B., Pettit, K., et al. (2021). Incidence of Pneumocystis jirovecii pneumonia utilizing a polymerase chain reaction-based diagnosis in patients receiving bendamustine. British Journal of Haematology, 194(3), 623-631.
13. Krishnan, J., Nachar, V., Marini, B. L., et al. (2020). Risk of opportunistic infections in patients with bendamustine-associated lymphopenia and the utility of antimicrobial prophylaxis. Blood, 136(Suppl 1), 50.
14. Rummel, M. J., Niederle, N., Maschmeyer, G., et al. (2013). Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. Lancet, 381(9873), 1203-1210.
15. Flinn, I. W., van der Jagt, R., Kahl, B., et al. (2019). First-Line Treatment of Patients With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle-Cell Lymphoma With Bendamustine Plus Rituximab Versus R-CHOP or R-CVP: Results of the BRIGHT 5-Year Follow-Up Study. Journal of Clinical Oncology, 37(12), 984-991.
16. Knauf, W. U., Lissitchkov, T., Aldaoud, A., et al. (2012). Bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia: updated results of a randomized phase III trial. British Journal of Haematology, 159(1), 67-77.
17. Eichhorst, B., Fink, A. M., Bahlo, J., et al. (2016). First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Oncology, 17(7), 928-942.
18. Pönisch, W., Mitrou, P. S., Merkle, K., et al. (2006). Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone: a randomized phase III study of the OSHO. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, 132(4), 205-212.
19. Eichhorst, B., Robrecht, S., Robak, T., et al. (2024). ESMO Clinical Practice Guideline interim update on new targeted therapies in the first line and at relapse of chronic lymphocytic leukaemia. Annals of Oncology, 35(11), 952-966.
20. Al-Sawaf, O., Zhang, C., Tandon, M., et al. (2024). Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): 6-year follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Blood, 144(19), 1924-1935.
21. Ludwig, H., Kasparu, H., Leitgeb, C., et al. (2014). Bendamustine-bortezomib-dexamethasone is an active and well-tolerated regimen in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Blood, 123(7), 985-991.
22. Kumar, S. K., Krishnan, A., Roy, V., et al. (2015). Bendamustine, lenalidomide, and dexamethasone (BRD) is highly effective with durable responses in relapsed multiple myeloma. American Journal of Hematology, 90(12), 1106-1110.
23. Siegel, D. S., Desikan, K. R., Mehta, J., et al. (2018). Bendamustine, pomalidomide, and dexamethasone for relapsed and/or refractory multiple myeloma. Blood Cancer Journal, 8(7), 69.

METOTREKSAT

Çiğdem YILDIRIM [1]

MOLEKÜL BİLGİSİ

MTX, folik asit analoğu olup DHFR enzimini kompetitif olarak inhibe eden bir antimetabolittir (1). DHFR enziminin inhibisyonu, tetrahidrofolat sentezini azaltarak timidilat ve pürin biyosentezini sekteye uğratır; bunun sonucunda DNA, RNA ve protein sentezi baskılanır. Bu etki özellikle hızlı proliferasyon gösteren hücrelerde daha belirgin olup antineoplastik etkinliğin temelini oluşturur. Bunun yanı sıra MTX, düşük dozlarda antiinflamatuvar etki göstererek hücre dışı adenozin düzeylerini artırır ve immün yanıtın modülasyonuna katkıda bulunur (2-6).

ETKİ MEKANİZMASI

MTXın farmakokinetik özellikleri uygulama yoluna bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (7). Oral uygulamayı takiben MTX"ın emilimi doz bağımlı bir özellik göstermektedir. Düşük dozlarda emilim genellikle yeterli düzeyde gerçekleşirken, daha yüksek dozlarda intestinal taşıyıcı sistemlerin saturasyona uğraması sonucunda biyoyararlanımda azalma meydana gelmektedir (8).

MTX, plazma proteinlerine kısmi oranda bağlanmakta olup, geniş bir doku dağılımı sergilemektedir. Özellikle karaciğer ve böbreklerde belirgin olmak üzere çeşitli dokularda birikim eğilimi göstermektedir (9).

KLİNİK ÇALIŞMALAR

1. Baş-boyun kanseri çalışmaları (Randomize kontrollü çalışma)

Rekürren baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomlu hastalarda MTX ile sisplatinin (DDP) göreceli etkinlik, toksisite ve tolere edilebilirlik açısından karşılaştırılması amaçlanmış olup, bu doğrultuda prospektif, randomize bir klinik çalışma tasarlanmıştır. Toplam 44 hasta, haftalık olarak intravenöz bolus şeklinde 40 mg dozdan başlanarak 60 mg/m²'ye kadar artırılan MTX veya her 4 haftada bir, 1. ve 8. günlerde 6 saatlik infüzyon şeklinde uygulanan 50 mg/m² DDP almak üzere randomize edilmiştir. Tüm hastalarda objektif olarak ölçülebilir hastalık mevcut olup, performans durumu Karnofsky performans ölçeğine göre %60'ın üzerindedir (10).

Tüm hastalar daha önce cerrahi ve/veya radyoterapi ile tedavi edilmiştir ve hiçbir hastada daha önce kemoterapi uygulanmamıştır. Önceki tedaviler, performans durumu ve primer tümör yerleşimi açısından gruplar arasında benzerlik bulunmaktadır. Tam ve parsiyel objektif yanıt oranları, MTX grubunda %23,5 ve DDP grubunda %28,6 olarak saptanmış olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir (p = 0,51). Medyan yanıt süresi MTX grubunda 84 gün, DDP grubunda ise 92 gün olarak belirlenmiştir. Hastaların medyan sağkalım süresi MTX ile 6,1 ay, DDP ile 6,3 ay olarak bulunmuştur.

[1] Uzm. Dr., İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesinde, Tıbbi Onkoloji Kliniği, drcigdemyil@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-9439-5941

DOI: 10.37609/akya.4400.c21607

Klinik olarak ürtiker, bronkospazm ve hipotansiyon gibi bulgularla prezente olabilen bu reaksiyonlar, potansiyel olarak hayatı tehdit edici nitelikte olup acil müdahale gerektirir. Bu nedenle, şüpheli durumlarda ilacın derhal kesilmesi ve uygun destek tedavisinin başlanması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Rana, S., Dranchak, P., Dahlin, J. L., Lamy, L., Li, W., Oliphant, E., Shrimp, J. H., Rajacharya, G. H., Tharakan, R., Holland, D. O., Whitten, A. S., Wilson, K. M., Singh, P. K., Durum, S. K., Tao, D., Rai, G., & Inglese, J. (2024). Methotrexate-based PROTACs as DHFR-specific chemical probes. *Cell chemical biology*, *31*(2), 221–233.e14.
2. Bedoui, Y., Guillot, X., Sélambarom, J., Guiraud, P., Giry, C., Jaffar-Bandjee, M. C., Ralandison, S., & Gasque, P. (2019). Methotrexate an Old Drug with New Tricks. *International journal of molecular sciences*, *20*(20), 5023
3. Chen, L., Lei, X., & Mahnke, K. (2024). Adenosine and Its Receptors in the Pathogenesis and Treatment of Inflammatory Skin Diseases. *International journal of molecular sciences*, *25*(11), 5810
4. Cronstein, B. N., Naime, D., & Ostad, E. (1993). The antiinflammatory mechanism of methotrexate. Increased adenosine release at inflamed sites diminishes leukocyte accumulation in an in vivo model of inflammation. *The Journal of clinical investigation*, *92*(6), 2675–2682
5. Montesinos, M. C., Takedachi, M., Thompson, L. F., Wilder, T. F., Fernández, P., & Cronstein, B. N. (2007). The antiinflammatory mechanism of methotrexate depends on extracellular conversion of adenine nucleotides to adenosine by ecto-5'-nucleotidase: findings in a study of ecto-5'-nucleotidase gene-deficient mice. *Arthritis and rheumatism*, *56*(5), 1440–1445
6. Friedman, B., & Cronstein, B. (2019). Methotrexate mechanism in treatment of rheumatoid arthritis. *Joint bone spine*, *86*(3), 301–307
7. Vermeer, E., Hebing, R. C. F., van de Meeberg, M. M., Lin, M., de Meij, T. G. J., Struys, E. A., Jansen, G., Nurmohamed, M. T., Ćalasan, M. B., & de Jonge, R. (2023). Oral Versus Subcutaneous Methotrexate in Immune-Mediated Inflammatory Disorders: an Update of the Current Literature. *Current rheumatology reports*, *25*(12), 276–284
8. Tuková, J., Chládek, J., Nemcová, D., Chládková, J., & Dolezalová, P. (2009). Methotrexate bioavailability after oral and subcutaneous dministration in children with juvenile idiopathic arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*, *27*(6), 1047–1053.
9. Hamed, K. M., Dighriri, I. M., Baomar, A. F., Alharthy, B. T., Alenazi, F. E., Alali, G. H., Alenazy, R. H., Alhumaidi, N. T., Alhulayfi, D. H., Alotaibi, Y. B., Alhumaidan, S. S., Alhaddad, Z. A., Humadi, A. A., Alzahrani, S. A., & Alobaid, R. H. (2022). Overview of Methotrexate Toxicity: A Comprehensive Literature Review. *Cureus*, *14*(9), e2951
10. Hong, W. K., Schaefer, S., Issell, B., Cummings, C., Luedke, D., Bromer, R., Fofonoff, S., D'Aoust, J., Shapshay, S., Welch, J., Levin, E., Vincent, M., Vaughan, C., & Strong, S. (1983). A prospective randomized trial of methotrexate versus cisplatin in the treatment of recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer*, *52*(2), 206–210
11. Cohen, EEW, Soulières, D., Le Tourneau, C., Dinis, J., Licitra, L., Ahn, MJ, Soria, A., Machiels, JP, Mach, N., Mehra, R., Burtness, B., Zhang, P., Cheng, J., Swaby, RF, Harrington, KJ ve KEYNOTE-040 araştırmacıları (2019). Tekrarlayan veya metastatik baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomu için pembrolizumab ile MTX, dosetaksel veya setuksimab karşılaştırması (KEYNOTE-040): randomize, açık etiketli, faz 3 çalışması. *Lancet (Londra, İngiltere)* , *393* (10167), 156–167
12. Mazewski, C., Leary, S. E. S., Kang, G., Li, B. K., Kellie, S., Hayes, L., Shaw, D., Ho, B., Reddy, A., Gossett, J., Burger, P. C., Judkins, A. R., Aridgides, P., Geyer, J. R., Gajjar, A., Pollack, I. F., Fouladi, M., & Huang, A. (2025). Phase 3 randomized trial of high-dose methotrexate for young children with high-risk embryonal brain tumors: A report from the Children's Oncology Group. *Neuro-oncology*, *27*(10), 2726–2737
13. Ismail, M. D., Wiratnaya, I. G. E., & Raditya, R. H. (2024). Evaluating the Outcome and Patient Safety of Methotrexate, Doxorubicin, and Cisplatin Regimen for Chemotherapy in Osteosarcoma: A Meta-Analysis. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*, *25*(5), 1497–1505
14. Harris, R. D., Taylor, O. A., Gramatges, M. M., Hughes, A. E., Zobeck, M., Pruitt, S., Bernhardt, M. B., Chavana, A., Huynh, V., Ludwig, K., Klesse, L., Heym, K., Griffin, T., Erana, R., Bernini, J. C., Choi, A., Ohno, Y., Richard, M. A., Morrison, A. C., Chen, H., … Brown, A. L. (2025). Prediction of methotrexate neurotoxicity using clinical, sociodemographic, and area-based information in children with acute lymphoblastic leukemia. *The oncologist*, *30*(6), oyaf055.
15. Liu, S., Yuan, Z., Rao, S., Li, W., Wu, T., Deng, S., Zhong, Y., Lin, J., Guo, W., & Yuan, S. (2025). Adverse drug reactions related to methotrexate: a real-world pharmacovigilance study using the FAERS database from 2004 to 2024. *Frontiers in immunology*, *16*, 1586361.

PEMETREKSET

Ayberk BAYRAMGİL[1]

GİRİŞ VE MOLEKÜLER TANIM

Pemetrekset, yapısal olarak folik aside benzeyen, pirolopirimidin tabanlı bir çekirdeğe sahip bir antifolat antimetabolittir (1,2).

Geleneksel antifolatlardan farklı olarak folat metabolizmasındaki tek bir basamağı değil, birden fazla enzimatik yolu eş zamanlı bloke etme yeteneğine sahiptir (3). Bu geniş spektrumlu inhibisyon özelliği nedeniyle "Çok Hedefli Antifolat" (Multi-targeted Antifolate) olarak tanımlanır (4).

Moleküler yapısındaki glutamat yan zinciri, ilacın folat taşıyıcıları aracılığıyla hücre içine etkin bir şekilde alınmasını sağlar (5). Pemetrekset, hücre içi metabolizmada folatı taklit ederek, DNA ve RNA sentezi için kritik olan karbon transfer reaksiyonlarını bozar. Bu yapısal benzerlik, ilacın hem etkinliğini artıran hem de toksisite profilini belirleyen temel faktördür.

PEMETREKSETİN ETKİ MEKANİZMASI

Pemetrekset, tümör hücrelerinin replikasyonu ve sağkalımı için hayati öneme sahip olan folata bağımlı metabolik süreçleri bozarak etki gösterir.

Temel etki mekanizması, DNA ve RNA sentezi için gerekli olan pürin ve pirimidin nükleotidlerinin de novo biyosentez yollarını bloke etmektir. Pemetrekset, hücre içine girdikten sonra folilpoliglutamat sentetaz (FPGS) enzimi tarafından aktif poliglutamat formlarına dönüştürülür. Bu poliglutamat formları, ilacın hücre içi yarı ömrünü uzatır ve hedef enzimlere olan afinitesini arttırır (6,7).

Pemetrekset ve onun poliglutamat türevleri, folat metabolizmasında görevli olan kilit enzimleri güçlü bir şekilde inhibe eder. Timidilat Sentaz (TS), dUMP'nin dTMP'ye dönüşümünü katalizleyen ve DNA sentezi için tek *de novo* timidin kaynağı olan enzimdir. Pemetreksetin birincil hedefi olarak kabul edilir (2,8). Dihidrofolat Redüktaz (DHFR) ise Dihidrofolatın aktif folat formu olan tetrahidrofolata indirgenmesini sağlar. İnhibisyonu, hücre içi indirgenmiş folat havuzunun tükenmesine yol açar (9). Glisinamid Ribonükleotid Formiltransferaz (GARFT) d*e novo* pürin sentez yolunda görevli önemli bir enzimdir (10). Aminoimidazol Karboksamid Ribonükleotid Formiltransferaz (AICARFT) da GARFT gibi pürin biyosentezinin ilerleyen basamaklarında rol alan diğer bir enzimdir. Pemetrekset bu enzimleri inhibe ederek etkisini gösterir.

Bu enzimlerin eş zamanlı inhibisyonu, hücre içinde timidin ve pürin nükleotidlerinin üretimini durdurur. Nükleotid havuzunun tükenmesi, DNA replikasyonunun ve RNA sentezinin bozulmasına, dolayısıyla protein sentezinin durmasına neden olur. Bu metabolik blokaj, hızla bölünen tümör hücrelerinin hücre döngüsünün S-fazında duraklamasına ve nihayetinde apoptoz yoluyla ölmesine yol açar (11).

[1] Uzm. Dr., Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, ayberkbayramgil@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-1782-7808

DOI: 10.37609/akya.4400.c21608

böbrek fonksiyonuna sahip hastalarda ise pemetrekset ile aynı anda eşlik eden NSAİİ kullanımının farmakokinetiği anlamlı düzeyde değiştirmediği kabul edilmektedir.

Pulmoner toksisite hekimin uyanıklığını ve çok yönlü bir klinik değerlendirmeyi gerektirir. Hastada görülen her öksürük veya nefes darlığı doğrudan interstisyel akciğer hastalığına (İAH) veya pnömonite bağlanmamalıdır; ancak klinik tabloda açıklanamayan, yeni gelişen veya giderek şiddetlenen solunumsal semptomlar söz konusuysa, ilaca bağlı toksisite mutlaka ayırıcı tanıda bulundurulmalıdır. Bu şüphe varlığında ilk adım olarak radyolojik görüntüleme (yüksek çözünürlüklü toraks BT) yapılmalı ve olası enfeksiyöz süreçler ile tümöral progresyon ekarte edilmelidir. İAH/pnömonit tanısının doğrulanması veya kuvvetle muhtemel görülmesi durumunda ise pemetrekset tedavisi kalıcı olarak sonlandırılmalı ve gecikmeksizin yüksek doz sistemik kortikosteroid tedavisine başlanmalıdır.

Öte yandan hepatik etkilerin izlemi amacıyla, her tedavi öncesinde karaciğer fonksiyon testleri rutin olarak kontrol edilmeli; klinik açıdan anlamlı bir hepatotoksisite (Grade 3-4) saptandığında uygun doz ertelemesi veya modifikasyonuna gidilmelidir. Konjonktivit ve aşırı göz yaşarması gibi oküler semptomlar, genellikle suni gözyaşı preparatları yardımıyla semptomatik olarak kolayca yönetilebilmektedir. Klinik pratikte oldukça sık karşılaşılan yorgunluk tablosunda ise, bu durumun doğrudan ilacın bir yan etkisi olduğu varsayılmadan önce; anemi, enfeksiyon, nütrisyonel eksiklikler veya tiroid disfonksiyonu gibi düzeltilebilir organik nedenler dışlanmalı, ardından hastanın yaşam kalitesini artıracak bütüncül destekleyici bakım ve enerji koruma stratejileri planlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Taylor EC, Kuhnt D, Shih C, et al. A dideazatetrahydrofolate analogue lacking a chiral center: synthesis of N-[4-[2-(2-amino-3,4-dihydro-4-oxo-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl) ethyl]benzoyl]-L-glutamic acid, a new potent inhibitor of thymidylate synthase. *J Med Chem.* 1992;35(23):4450-4454.
2. Shih C, Chen VJ, Gossett LS, et al. LY231514, a pyrrolo[2,3-d] pyrimidine-based antifolate that inhibits multiple folate-requiring enzymes. *Cancer Res.* 1997;57(6):1116-1123.
3. Hanauske AR, Eismann U, Oberschmidt O, et al. In vitro chemosensitivity of freshly explanted tumor cells to pemetrexed disodium (Alimta, LY231514). *Invest New Drugs.* 2001;19(3):163-167.
4. Adjei AA. Pharmacology and mechanism of action of pemetrexed. *Clin Lung Cancer.* 2004;5 Suppl 2:S51-55.
5. Westerhof GR, Schornagel JH, Kathmann I, et al. Carrier- and receptor-mediated transport of folate antagonists targeting folate-dependent enzymes: correlates of molecular structure and biological activity. *Mol Pharmacol.* 1995;48(3):459-471.
6. Chattopadhyay S, Moran RG, Goldman ID. Pemetrexed: biochemical and cellular pharmacology, mechanisms, and clinical applications. *Mol Cancer Ther.* 2007;6(2):404-417. *(Not: Poliglutamatlanma ve farmakoloji üzerine çok detaylı bir derlemedir)*
7. Mauritz R, Peters GJ. Pemetrexed and folate metabolism enzymes: pharmacogenetics and resistance. *Pharmacogenomics.* 2009;10(3):379-389.
8. Sigmond J, Backus HH, Wouters D, et al. Induction of resistance to the multitargeted antifolate Pemetrexed (ALIMTA) in WiDr human colon cancer cells is associated with thymidylate synthase overexpression. *Biochem Pharmacol.* 2003;66(3):431-438.
9. Kamen BA, Smith AK. A review of folate receptor alpha cycling and 5-methyltetrahydrofolate accumulation with an emphasis on cell models in vitro. *Adv Drug Deliv Rev.* 2004;56(8):1085-1097.
10. Chen VJ, Shih C, Gates SB, et al. Inhibition of GAR formyltransferase by the multitargeted antifolate LY231514 (Alimta). *Proc Am Assoc Cancer Res.* 1996;37:380 (Abstract).
11. Tonkinson JL, Eckstein JA, Sharma V, et al. Antisense transcripts for thymidylate synthase and dihydrofolate reductase correlate with resistance to the multitargeted antifolate LY231514 (Alimta). *Clin Cancer Res.* 1999;5(suppl):3768s.
12. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2003;21(14):2636-2644.
13. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2016;387(10026):1405-1414.
14. Chu Q, Perrone F, Greillier L, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy in untreated advanced pleural mesothelioma in Canada, Italy, and France: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2023;402(10419):2295-2306.
15. Forde PM, Spicer J, Lu S, et al. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(21):1973-1985.
16. Cascone T, Awad MM, Spicer JD, et al. Perioperative nivolumab in resectable lung cancer. *N Engl J Med.* 2024;390(19):1756-1769.
17. Wakelee H, Liberman M, Kato T, et al. Perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2023;389(6):491-503.
18. Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T, et al. Perioperative durvalumab for resectable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2023;389(18):1672-1684.
19. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(21):3543-3551.
20. Grønberg BH, Bremnes RM, Fløtten O, et al. Phase III study by the Norwegian lung cancer study group: pemetrexed plus carboplatin compared with gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(19):3217-3224.

21. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004;22(9):1589-1597.
22. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(22):2078-2092.
23. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(2):198-211.
24. Gogishvili M, Melkadze T, Makharadze T, et al. Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial. *Nat Med.* 2022;28(11):2374-2380.
25. Johnson ML, Cho BC, Luft A, et al. Durvalumab with or without tremelimumab in combination with chemotherapy as first-line therapy for metastatic non-small-cell lung cancer: the phase III POSEIDON study. *J Clin Oncol.* 2022;40(36):4194-4206.
26. Planchard D, Jänne PA, Cheng Y, et al. Osimertinib with or without chemotherapy in EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med.* 2023;389(21):1935-1948.
27. Zhou C, Tang KJ, Cho BC, et al. Amivantamab plus chemotherapy in NSCLC with EGFR exon 20 insertions. *N Engl J Med.* 2023;389(22):2039-2051.
28. Sweeney CJ, Roth BJ, Kabbinavar FF, et al. Phase II Study of Pemetrexed for Second-Line Treatment of Transitional Cell Cancer of the Urothelium. *J Clin Oncol.* 2006;24(21):3451-3457.
29. Lorusso D, Ferrandina G, Pignata S, et al. Evaluation of Pemetrexed (Alimta, LY231514) as Second-Line Chemotherapy in Persistent or Recurrent Carcinoma of the Cervix: The CERVIX 1 Study of the MITO Group. *Ann Oncol.* 2010;21(1):61-66.
30. Miller DS, Blessing JA, Bodurka DC, et al. Evaluation of Pemetrexed (Alimta, LY231514) as Second Line Chemotherapy in Persistent or Recurrent Carcinoma of the Cervix: A Phase II Study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol.* 2008;110(1):65-70.
31. Vergote I, Calvert H, Kania M, et al. A Randomised, Double-Blind, Phase II Study of Two Doses of Pemetrexed in the Treatment of Platinum-Resistant, Epithelial Ovarian or Primary Peritoneal Cancer. *Eur J Cancer.* 2009;45(8):1415-1423.
32. Gbolahan OB, Porter RF, Salter JT, et al. A phase II study of pemetrexed in patients with recurrent thymoma and thymic carcinoma. *J Thorac Oncol.* 2018;13(12):1940-1948.
33. Raizer JJ, Rademaker A, Evens AM, et al. Pemetrexed in the treatment of relapsed/refractory primary central nervous system lymphoma. *Cancer.* 2012;118(15):3743-3748.

PRALATREKSAT

Emre ÖZGE [1]

MOLEKÜL BİLGİSİ

Pralatreksat bir antifolat analoğudur; RFC-1 eksprese eden hücrelere seçici olarak girerek DNA, RNA ve protein sentezini inhibe eder. Hücre içine alındıktan sonra folilpoliglutamat sentaz (FPGS) tarafından poliglutamile edilir ve ardından dihidrofolat redüktazı (DHFR) -folat bağlanma bölgesi için rekabet ederek DHFR' yi inhibe eder.

Klasik MTX temel alınarak geliştirilmiş bir molekül olup, hücresel alım ve hücre içi retansiyon kapasitesi açısından daha üstün özellikler göstermektedir.

Pralatreksat tedavisine başlanmadan önce vitamin desteği uygulanmalıdır. İlk pralatreksat dozundan en az 10 gün önce başlanarak günde 1–1,25 mg folik asit oral olarak verilmelidir; bu uygulama tedavi süresince ve son pralatreksat dozundan sonra 30 gün boyunca sürdürülmelidir. Vitamin B12 ise ilk pralatreksat dozundan önce uygulanmalı ve sonrasında her 8–10 haftada bir 1000 mcg intramüsküler olarak verilmelidir (ilk dozdan sonra, sonraki B12 dozları pralatreksat uygulaması ile aynı gün yapılabilir).

Folik asit ve vitamin B12 desteğine ek olarak, her pralatreksat dozundan 24 saat sonra başlanarak günde üç kez 25 mg oral lökovorin verilmesinin (toplam altı doz) mukozit insidansını azalttığı bildirilmiştir.

Etki Mekanizması:

Pralatreksatın temel farmakodinamik profili üç ana basamakta incelenebilir:

1. Seçici hücresel transport,
2. Poliglutamilasyon ve
3. Enzim inhibisyonu.

Pralatreksat, folatların hücre içine taşınmasından sorumlu Tip 1 RFC-1 için yüksek afinite gösterecek şekilde tasarlanmıştır. RFC-1, birçok hematolojik malignitede aşırı eksprese edilen bir proteindir. Pralatreksatın bu taşıyıcıya olan afinitesi metotreksata kıyasla daha yüksektir; bu durum ilacın tümör hücrelerine daha etkin ve seçici biçimde girişini sağlar.

Hücre içine alındıktan sonra pralatreksat, FPGS enzimi tarafından etkin şekilde poliglutamilasyona uğrar. Poliglutamat formuna dönüşen ilaç hücre dışına çıkışı (efluks) azaltır, hücre içi yarı ömrünü uzatır ve hedef enzimlere bağlanma afinitesini artırır. Bu özellikler, pralatreksatın hücre içi retansiyonunu güçlendirerek sitotoksik etkinliğini artırır.

Pralatreksatın temel hedefi DHFR enzimidir. DHFR, dihidrofolatı tetrahidrofolata dönüştürerek tek karbon metabolitlerinin biyosentezinde kritik rol oynar. Pralatreksat bu enzimi inhibe ederek timidilat sentezini durdurur ve pürin nükleotid sentezini engeller. Sonuç olarak hücre döngüsü S fazında durur (S-faz arresti) ve programlanmış hücre ölümü (apoptozis) gelişir.

Pralatereksat, antifolat ve antimetabolit sınıfına ait bir ilaçtır. Temel etki mekanizması, DHFR enzimini inhibe etmesidir; bu sayede hücrelerde folat metabolizması bozulur ve özellikle hızlı bölünen hücrelerin çoğalması engellenir. İlaç, hücre içine yüksek afiniteyle RFC-1 taşıyıcısı üzerinden alınır. Ancak bazı durumlarda ilaca karşı direnç gelişebilir; bu direnç

[1] Uzm. Dr., İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, emre_ozge89@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-8048-9090

DOI: 10.37609/akya.4400.c21609

değerlerini belirlemek amacıyla başlangıçta ve sonrasında haftalık periyotlarla tam kan sayımı ile diferansiyel sayım yapılmalıdır. Organ fonksiyonlarının korunması amacıyla, her tedavi siklusunun birinci ve dördüncü dozlarından önce böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerini içeren serum biyokimyası tetkikleri güncellenmelidir. Ayrıca, teratojenite riskine karşı, üreme potansiyeli bulunan kadın hastalarda tedaviye başlanmadan önce mutlaka gebelik testi yapılarak negatif sonuç teyit edilmelidir.

Klinik izlem sürecinde, tedavinin yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini ve yan etki profilini takip etmek amacıyla mukozit şiddeti hem başlangıçta hem de haftalık olarak değerlendirilmelidir. Bunun yanı sıra, hastalar tümör lizis sendromu belirtileri ve gelişebilecek dermatolojik reaksiyonlar açısından yakından gözlemlenmelidir.

Hepatit B (HBV) yönetimi konusunda ise ASCO'nun güncel klinik görüşleri (Hwang 2020) baz alınmalıdır. Bu doğrultuda, sistemik kanser tedavisine başlanmadan önce veya tedavi başlangıcında; HBsAg, anti-HBc (total Ig veya IgG) ve anti-HBs testlerini içeren kapsamlı bir HBV taraması yapılması gerekmektedir. Klinik süreçte zaman kaybını önlemek adına tedavi, tarama sonuçları beklenmeden başlatılabilir. Ancak, kronik veya geçirilmiş bir HBV enfeksiyonu tespit edilmesi durumunda; antiviral profilaksi ihtiyacının belirlenmesi, uygun izlem ve takip stratejilerinin oluşturulması için mutlaka kapsamlı bir risk değerlendirmesi yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Armitage JO, Weisenburger DD (1998) New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. J Clin Oncol 16:2780–2795. doi:10.1200/JCO.1998.16.8.2780
2. Campo E, Gaulard P, Zucca E, et al (1998) Report of the European Task Force on peripheral T-cell lymphomas. Ann Oncol 9:835–843. doi:10.1023/A:1008439620513
3. Chabner BA, Longo DL (2018) Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice. Wolters Kluwer, Philadelphia
4. Chen AI, Advani RH (2008) Beyond the guidelines in treatment of peripheral T-cell lymphoma: novel drug development. J Natl Compr Canc Netw 6:428–435. doi:10.6004/jnccn.2008.0032
5. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al (1999) Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. J Clin Oncol 17:1244. doi:10.1200/JCO.1999.17.4.1244
6. Dearden CE, Foss FM (2003) Peripheral T-cell lymphomas: diagnosis and management. Hematol Oncol Clin North Am 17:1351–1366. doi:10.1016/S0889-8588(03)00119-9
7. Folotyn (pralatrexate) (2024) Prescribing information. Acrotech Biopharma Inc, East Windsor
8. Griggs JJ, Bohlke K, Balaban EP, et al (2021) Appropriate systemic therapy dosing for obese adult patients with cancer: ASCO guideline update. J Clin Oncol 39:2037–2048. doi:10.1200/JCO.21.00471
9. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al (2000) Lymphoma classification—from controversy to consensus: the REAL and WHO classifications of lymphoid neoplasms. Ann Oncol 11(Suppl 1):3–10
10. Hennessy BT, Hanrahan EO, Daly PA (2004) Non-Hodgkin lymphoma: an update. Lancet Oncol 5:341–353. doi:10.1016/S1470-2045(04)01490-1
11. Horwitz SM, Kim YH, Foss F, et al (2012) Identification of an effective and well-tolerated dose of pralatrexate in relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma. Blood 119:4115–4122
12. Marchi E, O'Connor OA (2012) Pralatrexate: a novel antifolate for the treatment of T-cell lymphomas. Expert Opin Pharmacother 13:2231–2244
13. Marchi E, Paoluzzi L, Scotto L, et al (2010) Pralatrexate synergizes with the proteasome inhibitor bortezomib in T-cell lymphoid malignancies. Clin Cancer Res 16:3648–3658. doi:10.1158/1078-0432.CCR-10-0671
14. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project (1997) A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. Blood 89:3909–3918
15. O'Connor OA, Horwitz S, Hamlin P, et al (2009) Phase II-I-II study of pralatrexate in patients with relapsed or refractory lymphoma. J Clin Oncol 27:4357–4364. doi:10.1200/JCO.2008.20.8470
16. O'Connor OA, Pro B, Pinter-Brown L, et al (2011) Pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: results from the PROPEL study. J Clin Oncol 29:1182–1189. doi:10.1200/JCO.2010.29.9024
17. Rudiger T, Weisenburger DD, Anderson JR, et al (2002) Peripheral T-cell lymphoma excluding anaplastic large-cell lymphoma: results from the Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Ann Oncol 13:140–149. doi:10.1093/annonc/mdf033
18. Shustov AR, Shinohara MM, Dakhil SR, et al (2018) Management of mucositis with leucovorin during pralatrexate therapy in peripheral T-cell lymphoma. Blood 132(Suppl 1):2910
19. Simon R (1989) Optimal two-stage designs for phase II clinical trials. Control Clin Trials 10:1–10. doi:10.1016/0197-2456(89)90015-9
20. Sirotnak FM, DeGraw JI, Colwell WT, et al (1998) A new analogue of 10-deazaaminopterin (PDX) with enhanced antitumor activity in mice. Cancer Chemother Pharmacol 42:31–36
21. Toner LE, Vrhovac R, Smith EA, et al (2006) The novel antifolate pralatrexate is superior to methotrexate in human non-Hodgkin lymphoma models. Clin Cancer Res 12:924–932. doi:10.1158/1078-0432.CCR-05-0331
22. United States Pharmacopeia (2020) <800> Hazardous Drugs—Handling in Healthcare Settings. USP-NF. doi:10.31003/USPNF_M7808_07_01
23. Vose J, Armitage J, Weisenburger D, et al (2008) International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. J Clin Oncol 26:4124–4130. doi:10.1200/JCO.2008.16.4558
24. Wang ES, O'Connor O, She Y, et al (2003) Activity of a novel antifolate (PDX) in human lymphoma correlates with RFC-1 gene expression. Leuk Lymphoma 44:1027–1035

5-FLUOROURASİL (5-FU)

Sıla ÖKSÜZ [1]

ETKİ MEKANİZMASI

5-FU, timidin analogudur ve esas olarak hücre bölünmesinin S fazında etkili olur. Vücuda alındıktan sonra aktif metabolitlere dönüşerek hem DNA hem de RNA sentezine müdahale eder. En önemli aktif metaboliti olan 5-fluoro-2'-deoxyuridine-5'-monophosphate (FdUMP), timidilat sentetaz (TS) enzimi ile kovalent bir kompleks oluşturarak enzimi irreversibl şekilde inhibe eder. Bu inhibisyon, DNA replikasyonu için gerekli olan deoksitimidin monofosfat (dTMP) üretimini engeller, böylece DNA sentezi durur (1, 2).

5-FU ayrıca FUTP (5-fluorouridine triphosphate) formuna metabolize edilerek RNA'ya inkorpore olur ve RNA işlenmesini bozar. Bu etki, özellikle gastrointestinal sistem mukozasında belirgin yan etkilere yol açar. 5-FU'nun farmakodinamiği, uygulama şekline göre değişkenlik gösterir; bolus uygulama daha çok RNA sentezini etkilerken, sürekli infüzyon DNA sentezini baskılayan etkileri ön plana çıkarır (1, 3).

5-FU'nun etkinliğini ortaya koyan çok sayıda Faz II ve III çalışma, bu ilacın modern onkoloji tedavi rehberlerinde temel bir yer edinmesini sağlamıştır.

MOSAIC (Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-FU/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer) çalışması, evre II–III kolon kanserinde adjuvan kemoterapide oksaliplatin eklenmesinin etkinliğini değerlendiren, faz III, randomize ve çok merkezli bir çalışmadır. Çalışmaya toplam 2246 hasta dahil edilmiş, hastalar yalnızca infüzyonel 5-FU ve folinik asit ile oksaliplatin eklenmiş FOLFOX rejimine randomize edilmiştir; tedavi her iki kolda da iki haftada bir uygulanmış ve toplam 6 ay sürmüştür. Primer sonlanım noktası olan üç yıllık hastalıksız sağ kalım (DFS) oranı FOLFOX kolunda %78,2 iken, 5-FU/folinik asit kolunda %72,9 olarak saptanmış; bu fark yaklaşık %23 relatif risk azalmasına karşılık gelmiş (HR≈0,77; p=0,002) ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Özellikle evre III alt grubunda belirgin fayda gözlenmiş, üç yıllık DFS oranları sırasıyla yaklaşık %72,2 ve %65,3 olarak bildirilmiştir (HR≈0,76). Evre II hastalarda ise mutlak kazanç daha sınırlı olup, yarar daha çok yüksek riskli alt grupta belirginleşmiştir. Genel sağ kalım analizlerinde başlangıçta anlamlı fark izlenmemekle birlikte, uzun dönem güncellemelerde özellikle evre III hastalarda FOLFOX lehine anlamlı avantaj gösterilmiştir; altı yıllık genel sağ kalım oranları %72,9'a karşı %68,7 (HR≈0,80; p≈0,023) ve 10 yıllık analizde yaklaşık %67,1'e karşı %59,0 olarak bildirilmiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda FOLFOX rejimi, evre III kolon kanserinde adjuvan tedavide standart yaklaşım haline gelmiş ve uluslararası kılavuzlara yansımıştır; ancak oksaliplatine bağlı kümülatif periferik nöropati riski tedavi kararında dikkate alınması gereken önemli bir toksisite olarak öne çıkmaktadır (4).

MOSAIC çalışmasının ardından yürütülen IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant Chemotherapy) konsorsiyumu, adjuvan FOLFOX tedavi süresinin 6 ay mı yoksa 3 ay mı olması gerektiğini değerlendirmiştir. Çalışmada, 6 aylık tedavi ile karşılaştırıldığında 3 aylık tedavi süresiyle benzer etkinlik

[1] Uzm. Dr., Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, sila.oksuz@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-4721-0585

DOI: 10.37609/akya.4400.c21610

DPD eksikliği saptanan hastalarda 5-FU veya kapesitabin gibi fluoropirimidinlerin standart dozlarda uygulanması, hayatı tehdit edici toksisitelerle sonuçlanabilir. Bu nedenle tedaviye doz azaltımıyla başlanmalı ya da alternatif kemoterapi rejimleri tercih edilmelidir. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) ve Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) bu konuda net doz ayarlama önerileri sunmaktadır (27). Tam DPD eksikliği olan hastalarda (homozigot mutasyon veya urasil düzeyi çok yüksek olanlar) 5-FU ve türevleri kontrendikedir; bu durumda alternatif tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir. Parsiyel DPD eksikliği olan bireylerde (heterozigot mutasyon ya da orta düzeyde urasil yüksekliği) ise tedaviye %50–75 oranında doz azaltımıyla başlanmalı ve tedavi süresince toksisite gelişimine göre doz titrasyonu yapılmalıdır. Meulendijks ve arkadaşlarının yaptığı sistematik derlemede, DPYD*2A ve c.1236G>A varyantlarının, ciddi toksisite riskini 4–7 kat artırdığı ve bu nedenle doz ayarlamalarının klinik sonuçları doğrudan etkilediği vurgulanmıştır. Bu süreçte, hastanın klinik ve hematolojik parametreleriyle yakın izlem altında tutulması önerilir. Bu doz ayarlama yaklaşımı, hem tedavi etkinliğini korumak hem de toksisiteyi en aza indirmek açısından bireyselleştirilmiş bir strateji sunar (28).

Klinik pratikte, özellikle daha önce 5-FU toksisitesi gelişmiş, açıklanamayan nötropeni veya mukozit atakları yaşamış yüksek riskli hastalarda tedavi öncesinde DPYD genotipleme veya plazma urasil düzeyi ölçümü yapılması önerilir. Urasil düzeyi yüksek olan hastalarda, standart doz uygulamalarında ısrarcı olunmamalı; gerekirse irinotekan, oksaliplatin gibi fluoropirimidin içermeyen alternatif kemoterapötik ajanlara yönelinmelidir. Ayrıca, tedavi sırasında ortaya çıkan ciddi toksisite bulguları, DPD eksikliğinin daha önce tanı almamış bir formunun göstergesi olabilir ve bu durumda ileri farmakogenetik veya fenotipik testlerin yapılması gerekebilir.

KAYNAKLAR

1. Longley, D. B., Harkin, D. P., & Johnston, P. G. (2003). 5-Fluorouracil: Mechanisms of action and clinical strategies. *Nature Reviews Cancer*, 3(5), 330–338. https://doi.org/10.1038/nrc1074
2. Grem JL. 5-Fluorouracil: forty-plus and still ticking. A review of its preclinical and clinical development. Invest New Drugs. 2000 Nov;18(4):299-313. doi: 10.1023/a:1006416410198. PMID: 11081567.
3. Nadal JC, van Groeningen CJ, Pinedo HM, Peters GJ. Schedule-dependency of in vivo modulation of 5-fluorouracil by leucovorin and uridine in murine colon carcinoma. Invest New Drugs. 1989 Jul;7(2-3):163-72. doi: 10.1007/BF00170853. PMID: 2793368.
4. André, T., Boni, C., Mounedji-Boudiaf, L., Navarro, M., Tabernero, J., Hickish, T.,... & de Gramont, A. (2004). Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *The New England Journal of Medicine*, 350(23), 2343–2351. https://doi.org/10.1056/NEJMoa032709
5. Effect of duration of adjuvant chemotherapy for patients with stage III colon cancer (IDEA collaboration): final results from a prospective, pooled analysis of six randomised, phase 3 trials André, Thierry et al. The Lancet Oncology, Volume 21, Issue 12, 1620 - 1629
6. Pignon, J. P., le Maître, A., Maillard, E., & Bourhis, J. (2000). Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Lancet*, 355(9208), 949–955. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)80076-1
7. Wolmark, N., Rockette, H., Fisher, B., Wickerham, D. L., Redmond, C., Fisher, E. R., Jones, J., Glass, A., Wieand, S., & Dimitrov, N. V. (1989). The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: Results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-01. Journal of Clinical Oncology, 7(6), 795–803. https://doi.org/10.1200/JCO.1989.7.6.795
8. Fisher, B., Wolmark, N., Rockette, H., Redmond, C., Deutsch, M., Wickerham, L., & Fisher, E. R. (1989). Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: Results from NSABP protocol R-01. *Journal of the National Cancer Institute*, 81(10), 772–778. https://doi.org/10.1093/jnci/81.10.772
9. Neoptolemos, J. P., Stocken, D. D., Friess, H., Bassi, C., Dunn, J. A., Hickey, H.,... & Buchler, M. W. (2004). A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *The New England Journal of Medicine*, 350(12), 1200–1210. https://doi.org/10.1056/NEJMoa032295
10. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for dihydropyrimidine dehydrogenase genotype and fluoropyrimidine dosing: 2017 update. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 103(2), 210–216. https://doi.org/10.1002/cpt.911
11. Benson, A. B., Ajani, J. A., Catalano, R. B., Engelking, C., Kornblau, S. M., Martenson, J. A.,... & Trask, P. C. (2004). Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. *Journal of Clinical Oncology*, 22(14), 2918–2926. https://doi.org/10.1200/JCO.2004.04.132
12. Elad S, Cheng KKF, Lalla RV, Yarom N, Hong C, Logan RM, Bowen J, Gibson R, Saunders DP, Zadik Y, Ariyawardana A, Correa ME, Ranna V, Bossi P; Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. Cancer. 2020 Oct 1;126(19):4423-4431. doi: 10.1002/

cncr.33100. Epub 2020 Jul 28. Erratum in: Cancer. 2021 Oct 1;127(19):3700. doi: 10.1002/cncr.33549. PMID: 32786044; PMCID: PMC7540329.

13. https://www.nccn.org/guidelines/category_3
14. Quasar Collaborative Group; Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, Kerr DJ. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. Lancet. 2007 Dec 15;370(9604):2020-9. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61866-2. PMID: 18083404.
15. Webster-Gandy JD, How C, Harrold K. Palmar-plantar erythrodysesthesia (PPE): a literature review with commentary on experience in a cancer centre. Eur J Oncol Nurs. 2007 Jul;11(3):238-46. doi: 10.1016/j.ejon.2006.10.004. Epub 2007 Mar 9. PMID: 17350337.
16. ESMO Guidelines for Cutaneous Toxicities, NCCN Supportive Care Guidelines (Hand-Foot Syndrome), MASCC/ISOO 2020 Recommendations
17. **Crawford, J., Dale, D. C., & Lyman, G. H.** (2004). Chemotherapy-induced neutropenia: Risks, consequences, and new directions for its management. *Cancer*, 100(2), 228–237. https://doi.org/10.1002/cncr.11882
18. Padegimas A, Carver JR. How to Diagnose and Manage Patients With Fluoropyrimidine-Induced Chest Pain: A Single Center Approach. JACC CardioOncol. 2020 Nov 17;2(4):650-654. doi: 10.1016/j.jaccao.2020.06.012. PMID: 34396276; PMCID: PMC8352252.
19. Sara, J. D., Kaur, J., Khodadadi, R., Rehman, M., Lobo, R., Chakrabarti, S.,... & Herrmann, J. (2018). 5-fluorouracil and cardiotoxicity: A review. Therapeutic Advances in Medical Oncology, 10, 1758835918780140. https://doi.org/10.1177/1758835918780140
20. Padegimas, A, Carver, J. How to Diagnose and Manage Patients With Fluoropyrimidine-Induced Chest Pain: A Single Center Approach. J Am Coll Cardiol CardioOnc. 2020 Nov, 2 (4) 650–654. https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2020.06.012
21. Anaka M, Abdel-Rahman O. Managing 5FU Cardiotoxicity in Colorectal Cancer Treatment. Cancer Manag Res. 2022 Jan 23;14:273-285. doi: 10.2147/CMAR.S273544. PMID: 35115827; PMCID: PMC8799936.
22. Yeh KH, Cheng AL. High-dose 5-fluorouracil infusional therapy is associated with hyperammonaemia, lactic acidosis and encephalopathy. Br J Cancer. 1997;75(3):464-5. doi: 10.1038/bjc.1997.79. PMID: 9020500; PMCID: PMC2063385.
23. Jose, N., Joel, A., Selvakumar, R.J. *et al.* Diagnosis and management of 5-fluorouracil (5-FU)-induced acute leukoencephalopathy: lessons learnt from a single-Centre case series. *J Egypt Natl Canc Inst* **34**, 22 (2022). https://doi.org/10.1186/s43046-022-00117-4
24. Jose N, Joel A, Selvakumar RJ, Ramireddy J, John AO, Georgy JT, Singh A, Ram TS. Diagnosis and management of 5-fluorouracil (5-FU)-induced acute leukoencephalopathy: lessons learnt from a single-Centre case series. J Egypt Natl Canc Inst. 2022 May 23;34(1):22. doi: 10.1186/s43046-022-00117-4. PMID: 35599280.
25. Amstutz U, Henricks LM, Offer SM, Barbarino J, Schellens JHM, Swen JJ, Klein TE, McLeod HL, Caudle KE, Diasio RB, Schwab M. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. Clin Pharmacol Ther. 2018 Feb;103(2):210-216. doi: 10.1002/cpt.911. Epub 2017 Nov 20. PMID: 29152729; PMCID: PMC5760397.
26. Lunenburg CATC, van der Wouden CH, Nijenhuis M, Crommentuijn-van Rhenen MH, de Boer-Veger NJ, Buunk AM, Houwink EJF, Mulder H, Rongen GA, van Schaik RHN, van der Weide J, Wilffert B, Deneer VHM, Swen JJ, Guchelaar HJ. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction of DPYD and fluoropyrimidines. Eur J Hum Genet. 2020 Apr;28(4):508-517. doi: 10.1038/s41431-019-0540-0. Epub 2019 Nov 19. PMID: 31745289; PMCID: PMC7080718.
27. Bank PCD, Caudle KE, Swen JJ, Gammal RS, Whirl-Carrillo M, Klein TE, Relling MV, Guchelaar HJ. Comparison of the Guidelines of the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium and the Dutch Pharmacogenetics Working Group. Clin Pharmacol Ther. 2018 Apr;103(4):599-618. doi: 10.1002/cpt.762. Epub 2017 Oct 10. PMID: 28994452; PMCID: PMC5723247.
28. Meulendijks, D., Henricks, L. M., Sonke, G. S., Deenen, M. J., Froehlich, T. K., Amstutz, U.,... & Cats, A. (2016). Clinical relevance of DPYD variants c.1679T>G, c.1236G>A/HapB3, and c.1601G>A as predictors of severe fluoropyrimidine-associated toxicity: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Oncology*, 17(9), 1090–1100. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30206-7

KAPESİTABİN

Fatih KEMİK [1]

GİRİŞ VE KLİNİK KONUMLANDIRMA

Kapesitabin; oral kullanılan ve in vivo olarak 5-fluorourasil (5-FU)'e dönüşen bir floropirimidin pro-ilacıdır (1). Oral kullanım kolaylığı, sürekli infüzyon gereksinimini ortadan kaldırması ve santral venöz kateter ilişkili komplikasyonları azaltması nedeniyle, pratik onkoloji uygulamasında yaygın olarak tercih edilmektedir. Etkinliği ve güvenilirliği, başta gastrointestinal ve meme kanserleri olmak üzere birçok solid tümörde yürütülen randomize klinik çalışmalarla güçlü biçimde desteklenmiştir (2).

Bununla birlikte kapesitabinin oral bir kemoterapötik ajan olması, tedaviye bağlı toksisitelerin hasta tarafından ev ortamında deneyimlenmesine yol açmakta ve yan etkilerin erken fark edilmesi ile uygun yönetimini kritik hale getirmektedir. Özellikle el-ayak sendromu, gastrointestinal toksisiteler ve nadir fakat ciddi olabilen sistemik yan etkiler, tedavi sürekliliğini ve yaşam kalitesini doğrudan etkileyebilmektedir. Bu nedenle kapesitabine bağlı yan etkilerin tanınması ve etkin yönetimi, ilacın klinik başarısının ayrılmaz bir parçası olarak değerlendirilmelidir.

ETKİ MEKANİZMASI

Pro-ilacın tümör-selektif aktivasyonu

Kapesitabin, farmakolojik olarak düşük intrinsik aktiviteye sahip bir floropirimidin öncü molekülü olup vücutta ardışık üç enzimatik basamak sonucunda aktif formu olan 5-FU'ya dönüştürülür (3). Bu dönüşüm sürecinin ilk basamağı ağırlıklı olarak karaciğerde gerçekleşir ve karboksilesteraz enzimi aracılığıyla kapesitabin 5'-deoksi-5-florositozin (5'-DFCR)'e çevrilir (4). Takiben, sitozin deaminaz enziminin etkisiyle 5'-DFCR, 5'-deoksi-5-florouridin (5'-DFUR)'e metabolize edilir (4). Son ve kritik basamakta ise timidin fosforilaz (TP) aracılığıyla 5-FU oluşur (5).

Timidin fosforilaz aktivitesinin birçok solid tümörde normal dokulara kıyasla daha yüksek olması, kapesitabinin tümör dokusu içinde daha selektif biçimde aktive olabilmesini sağlayan temel farmakolojik rasyoneli oluşturmaktadır (6). Bu tümör selektif aktivasyon yaklaşımı, sistemik toksisiteyi azaltma hedefiyle geliştirilmiş olmakla birlikte, özellikle hızlı proliferasyon gösteren normal dokularda da 5-FU oluşumu nedeniyle klinik olarak anlamlı yan etkiler ortaya çıkabilmektedir (2).

5-FU'nun hücresel etkileri

Kapesitabinin metabolik aktivasyonu sonucunda oluşan 5-FU, hücre içinde farklı aktif metabolitlere dönüşerek sitotoksik etkisini başlıca iki temel mekanizma üzerinden gösterir (7). Bu mekanizmalardan ilki, DNA sentezinin inhibisyonudur (7). Hücre içinde 5-FU'nun 5-floro-2′-deoksiuridin monofosfat (FdUMP)'a dönüşmesiyle timidinilat sentaz enzimi inhibe edilir; bu durum hücresel timidilat havuzunun azalmasına ve DNA sentezinin bozulmasına yol açar (8).

[1] Uzm. Dr., Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Tıbbi Onkoloji BD., kemikfatih41@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-6085-1921

DOI: 10.37609/akya.4400.c21611

KAYNAKLAR

1. Derissen, E.J., et al., *Exploring the intracellular pharmacokinetics of the 5-fluorouracil nucleotides during capecitabine treatment.* Br J Clin Pharmacol, 2016. **81**(5): p. 949-57.
2. Walko, C.M. and C. Lindley, *Capecitabine: a review.* Clin Ther, 2005. **27**(1): p. 23-44.
3. Alzahrani, S.M., et al., *5-Fluorouracil and capecitabine therapies for the treatment of colorectal cancer (Review).* Oncol Rep, 2023. **50**(4).
4. Quinney, S.K., et al., *Hydrolysis of capecitabine to 5'-deoxy-5-fluorocytidine by human carboxylesterases and inhibition by loperamide.* J Pharmacol Exp Ther, 2005. **313**(3): p. 1011-6.
5. Weekes, C.D., et al., *Thymidylate synthase (TYMS) enhancer region genotype-directed phase II trial of oral capecitabine for 2nd line treatment of advanced pancreatic cancer.* Invest New Drugs, 2011. **29**(5): p. 1057-65.
6. Twelves, C., *Vision of the future: capecitabine.* Oncologist, 2001. **6 Suppl 4**: p. 35-9.
7. Longley, D.B., D.P. Harkin, and P.G. Johnston, *5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies.* Nat Rev Cancer, 2003. **3**(5): p. 330-8.
8. Peters, G.J., et al., *Thymidylate synthase and drug resistance.* Eur J Cancer, 1995. **31a**(7-8): p. 1299-305.
9. Miura, K., et al., *5-fu metabolism in cancer and orally-administrable 5-fu drugs.* Cancers (Basel), 2010. **2**(3): p. 1717-30.
10. Diasio, R.B. and B.E. Harris, *Clinical pharmacology of 5-fluorouracil.* Clin Pharmacokinet, 1989. **16**(4): p. 215-37.
11. Macdonald, J.S., *Oral fluoropyrimidines: a closer look at their toxicities.* Am J Clin Oncol, 1999. **22**(5): p. 475-80.
12. Sawada, N., et al., *X-ray irradiation induces thymidine phosphorylase and enhances the efficacy of capecitabine (Xeloda) in human cancer xenografts.* Clin Cancer Res, 1999. **5**(10): p. 2948-53.
13. Sawada, N., et al., *Induction of thymidine phosphorylase activity and enhancement of capecitabine efficacy by taxol/taxotere in human cancer xenografts.* Clin Cancer Res, 1998. **4**(4): p. 1013-9.
14. Johnson, M.R., et al., *Life-threatening toxicity in a dihydropyrimidine dehydrogenase-deficient patient after treatment with topical 5-fluorouracil.* Clin Cancer Res, 1999. **5**(8): p. 2006-11.
15. Ezzeldin, H. and R. Diasio, *Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency, a pharmacogenetic syndrome associated with potentially life-threatening toxicity following 5-fluorouracil administration.* Clin Colorectal Cancer, 2004. **4**(3): p. 181-9.
16. Meulendijks, D., et al., *Improving safety of fluoropyrimidine chemotherapy by individualizing treatment based on dihydropyrimidine dehydrogenase activity - Ready for clinical practice?* Cancer Treat Rev, 2016. **50**: p. 23-34.
17. Twelves, C., et al., *Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer.* N Engl J Med, 2005. **352**(26): p. 2696-704.
18. Argilés, G., et al., *Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* Ann Oncol, 2020. **31**(10): p. 1291-1305.
19. Hoff, P.M., et al., *Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study.* J Clin Oncol, 2001. **19**(8): p. 2282-92.
20. Cassidy, J., et al., *XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results.* Br J Cancer, 2011. **105**(1): p. 58-64.
21. Cunningham, D., et al., *Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer.* N Engl J Med, 2008. **358**(1): p. 36-46.
22. Noh, S.H., et al., *Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial.* Lancet Oncol, 2014. **15**(12): p. 1389-96.
23. O'Shaughnessy, J., et al., *Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results.* J Clin Oncol, 2002. **20**(12): p. 2812-23.
24. Masuda, N., et al., *Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy.* N Engl J Med, 2017. **376**(22): p. 2147-2159.
25. Neoptolemos, J.P., et al., *Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial.* Lancet, 2017. **389**(10073): p. 1011-1024.
26. Nagore, E., A. Insa, and O. Sanmartín, *Antineoplastic therapy-induced palmar plantar erythrodysesthesia ('hand-foot') syndrome. Incidence, recognition and management.* Am J Clin Dermatol, 2000. **1**(4): p. 225-34.
27. Miller, K.K., L. Gorcey, and B.N. McLellan, *Chemotherapy-induced hand-foot syndrome and nail changes: a review of clinical presentation, etiology, pathogenesis, and management.* J Am Acad Dermatol, 2014. **71**(4): p. 787-94.
28. Chen, B., X. Wang, and L. Meng, *Advancements in the diagnosis and management of capecitabine-induced hand-foot syndrome.* J Cancer Res Clin Oncol, 2025. **151**(10): p. 265.
29. Webster-Gandy, J.D., C. How, and K. Harrold, *Palmar-plantar erythrodysesthesia (PPE): a literature review with commentary on experience in a cancer centre.* Eur J Oncol Nurs, 2007. **11**(3): p. 238-46.
30. Saif, M.W., N.A. Katirtzoglou, and K.N. Syrigos, *Capecitabine: an overview of the side effects and their management.* Anticancer Drugs, 2008. **19**(5): p. 447-64.
31. Cassidy, J., et al., *First-line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer: a favorable safety profile compared with intravenous 5-fluorouracil/leucovorin.* Ann Oncol, 2002. **13**(4): p. 566-75.
32. Twelves, C., et al., *Effect of hepatic dysfunction due to liver metastases on the pharmacokinetics of capecitabine and its metabolites.* Clin Cancer Res, 1999. **5**(7): p. 1696-702.
33. Saif, M.W., M.M. Shah, and A.R. Shah, *Fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity: revisited.* Expert Opin Drug Saf, 2009. **8**(2): p. 191-202.
34. Polk, A., et al., *Cardiotoxicity in cancer patients treated with 5-fluorouracil or capecitabine: a systematic review of incidence, manifestations and predisposing factors.* Cancer Treat Rev, 2013. **39**(8): p. 974-84.
35. Meulendijks, D., et al., *Clinical relevance of DPYD variants c.1679T>G, c.1236G>A/HapB3, and c.1601G>A as predictors of severe fluoropyrimidine-associated toxicity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data.* Lancet Oncol, 2015. **16**(16): p. 1639-50.
36. Amstutz, U., et al., *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update.* Clin Pharmacol Ther, 2018. **103**(2): p. 210-216.

SİTARABİN

Vali ALİYEV [1]

GİRİŞ

Sitarabin (arabinozil sitozin, Ara-C), pirimidin nükleozid analogları arasında akut miyeloid lösemi (AML) tedavisinin tarihsel ve güncel omurgasını oluşturan bir ajandır. Doğal sitidinden temel farkı, riboz yerine arabinoz şeker konfigürasyonu içermesidir. Bu yapısal özellik, molekülün DNA zincirine entegre olabilmesini mümkün kılarken zincir uzamasını fonksiyonel olarak bloke eder ve sitarabinin sitotoksik etkisinin biyokimyasal temelini oluşturur (1,2).

Sitarabinin klinik kullanıma erken dönemde girmesi, AML'de antimetabolit temelli yaklaşımların etkinliğini açık biçimde ortaya koymuştur. İndüksiyon ve konsolidasyon basamaklarında uzun yıllardır standart rejimlerin ayrılmaz bir parçası olması, ilacın etkinlik ve toksisite profilinin geniş hasta popülasyonlarında ayrıntılı biçimde tanımlanmasına olanak sağlamıştır. Bu nedenle sitarabin, deneysel veya sınırda bir ajan değil; biyolojisi, farmakolojisi ve klinik davranışı iyi bilinen bir kemoterapi ilacıdır (3,4).

Nükleozid analogları arasında sitarabinin özgün konumu, etkinliğinin miyeloid proliferasyonla güçlü biçimde ilişkili olmasından kaynaklanır. Lenfoid malignitelerde daha belirgin rol oynayan purin analoglarının aksine sitarabin, yüksek proliferasyon hızına sahip miyeloid klonlarda belirgin sitotoksisite gösterir. Bu durum, ilacın hücre döngüsüne bağımlı ve S-faz spesifik etkisinin klinik karşılığıdır (5). Geniş doz aralığında uygulanabilmesi, sitarabinin klinik kullanımını esnek kılar. Düşük yoğunluklu uygulamalardan doz-yoğun rejimlere uzanan bu spektrum, hastalık biyolojisi ve hasta rezervine göre tedavinin bireyselleştirilmesine olanak tanır. Bu yönüyle sitarabin, sabit protokollerden ziyade biyolojik bağlamda konumlandırılması gereken bir ajan olarak değerlendirilmelidir (4,6).

ETKİ MEKANİZMASI

Sitarabinin antileukemik etkinliği, ilacın hücre içine alındıktan sonra metabolik olarak aktive edilmesine ve hücre döngüsüne özgü sitotoksik etkisine bağlıdır. Sitarabin, hücre membranından nükleozid taşıyıcıları aracılığıyla içeri alınır ve sitozolde deoksisitidin kinaz (dCK) tarafından ardışık fosforilasyon basamaklarıyla aktif metaboliti olan sitarabin trifosfata (Ara-CTP) dönüştürülür. Hücre içi Ara-CTP birikimi, sitarabinin biyolojik etkinliğinin temel belirleyicisi olarak kabul edilir ve klinik yanıt heterojenliğinin önemli bir bölümünü açıklar (7,8).

Ara-CTP, DNA polimeraz ile kompetitif etkileşime girerek DNA sentezini hücre döngüsünün S-fazında inhibe eder. Arabinoz şeker konfigürasyonu, DNA zincirine entegrasyonu mümkün kılarken zincir uzamasını sterik olarak bloke eder. Bu durum, replikasyon çatallanmasında duraklamaya, replikasyon stresine ve geri dönüşümsüz DNA sentez bozukluğuna yol açar. Ortaya çıkan replikasyon stresi, DNA hasar yanıtının aktivasyonu ve hücresel ölüm yolaklarının tetiklenmesi ile sonuçlanır (9,10).

[1] Uzm. Dr., İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD., dktr.aliyev@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-0947-9348

DOI: 10.37609/akya.4400.c21612

talarda febril nötropeni riski yüksek olduğundan, ateş varlığında gecikmeden geniş spektrumlu intravenöz antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Klinik pratikte piperasilin-tazobaktam veya sefepim ilk basamak seçenekler arasında yer alır; hemodinamik instabilite veya dirençli enfeksiyon şüphesinde karbapenem tercih edilmelidir (30,31).

Granülosit koloni uyarıcı faktörlerin kullanımı, rutin profilaksi amacıyla önerilmemekle birlikte, uzamış nötropeni veya ağır enfeksiyon tablosu gelişen hastalarda bireysel olarak değerlendirilebilir. Trombositopeni varlığında kanama riski klinik olarak izlenmeli ve trombosit sayısı $<10\times10^9$/L olan veya aktif kanaması bulunan hastalarda trombosit süspansiyonu verilmelidir (29).

Bulantı ve kusma, orta derecede emetojenik kemoterapi protokolleri kapsamında ele alınmalı ve profilaktik antiemetik tedavi uygulanmalıdır. Klinik pratikte 5-HT_3 reseptör antagonistleri tek başına veya kortikosteroidlerle birlikte yeterli semptom kontrolü sağlar. Şiddetli mukozit gelişen hastalarda oral alım kısıtlanmalı, topikal anestezikler ve gerektiğinde parenteral beslenme desteği sağlanmalıdır (30,32).

Mukozit varlığında sekonder enfeksiyon riski arttığından oral hijyen titizlikle sürdürülmeli, fungal süperenfeksiyon şüphesinde topikal veya sistemik antifungal tedavi düşünülmelidir.

Ateş, miyalji, artralji ve döküntü ile seyreden sitarabin sendromu genellikle tedaviden kısa süre sonra ortaya çıkar. Bu tablo geliştiğinde nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar veya düşük doz kortikosteroidler ile hızlı klinik yanıt alınır. Tekrarlayan olgularda, sonraki kürlerde profilaktik kortikosteroid kullanımı düşünülebilir (29,32).

Serebellar toksisite riski, özellikle ileri yaşta ve renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda artmaktadır. Tedavi süresince düzenli nörolojik değerlendirme yapılmalı; ataksi, disartri veya bilinç değişikliği geliştiğinde sitarabin derhal kesilmelidir. Klinik veriler, erken kesilen olgularda nörolojik bulguların çoğu zaman geri dönüşlü olduğunu göstermektedir (25,33). Bu hastalarda destekleyici tedavi uygulanmalı ve yeniden sitarabin kullanımı dikkatle değerlendirilmelidir.

Pulmoner toksisite şüphesinde sitarabin kesilmeli ve destekleyici oksijen tedavisi başlanmalıdır. Nonkardiyojenik pulmoner ödem veya akut solunum sıkıntısı gelişen hastalarda yoğun bakım desteği gerekebilir. Oküler toksisitelerin önlenmesi amacıyla, yüksek doz uygulamalarda profilaktik steroidli göz damlaları kullanılması önerilmektedir (34).

Sonuç olarak sitarabin tedavisinde yan etki yönetimi, erken tanı, düzenli klinik izlem ve destekleyici tedavilerin zamanında uygulanmasına dayanır. Toksisite yönetimindeki başarı, ilacın etkinliğini korurken tedaviye bağlı komplikasyonların en aza indirilmesini sağlar ve hasta güvenliğini artırır (29–34).

KAYNAKLAR

1. Yates JW, Wallace HJ Jr, Ellison RR, Holland JF. Cytosine arabinoside (NSC-63878) and daunorubicin (NSC-83142) therapy in acute nonlymphocytic leukemia. Cancer Chemother Rep. 1973;57(4):485–488.
2. Gale RP, Cline MJ. High remission-induction rate in acute myeloid leukaemia. Lancet. 1977;1(8010):497–499.
3. Preisler HD, Davis RB, Kirshner J, et al. Comparison of three remission induction regimens and two postinduction strategies for the treatment of acute nonlymphocytic leukemia: a Cancer and Leukemia Group B study. Blood. 1987;69(5):1441–1449.
4. Dillman RO, Davis RB, Green MR, et al. A comparative study of two different doses of cytarabine for acute myeloid leukemia: a phase III trial of Cancer and Leukemia Group B. Blood. 1991;78(10):2520–2526.
5. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. N Engl J Med. 1994;331(14):896–903.
6. Stone RM, Berg DT, George SL, et al. Postremission therapy in older patients with de novo acute myeloid leukemia: a randomized trial comparing mitoxantrone and intermediate-dose cytarabine with standard-dose cytarabine. Blood. 2001;98(3):548–553.
7. Büchner T, Hiddemann W, Wörmann B, et al. Double induction strategy for acute myeloid leukemia: the effect of high-dose cytarabine with mitoxantrone instead of standard-dose cytarabine with daunorubicin and 6-thioguanine: a randomized trial by the German AML Cooperative Group. Blood. 1999;93(12):4116–4124.
8. Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, et al. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. Cancer. 2007;109(6):1114–1124.
9. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. Blood. 2009;113(18):4179–4187.
10. Plunkett W, Liliemark JO, Adams TM, et al. Saturation of 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine 5′-triphosphate accumulation in leukemia cells during high-dose 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine therapy. Cancer Res. 1987;47(11):3005–3011.
11. Bloomfield CD, Lawrence D, Byrd JC, et al. Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine in-

tensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype. Cancer Res. 1998;58(18):4173-4179.
12. Byrd JC, Ruppert AS, Mrózek K, et al. Repetitive cycles of high-dose cytarabine benefit patients with acute myeloid leukemia and inv(16)(p13q22) or t(16;16)(p13;q22): results from CALGB 8461. J Clin Oncol. 2004;22(6):1087-1094.
13. Byrd JC, Dodge RK, Carroll A, et al. Patients with t(8;21)(q22;q22) and acute myeloid leukemia have superior failure-free and overall survival when repetitive cycles of high-dose cytarabine are administered. J Clin Oncol. 1999;17(12):3767-3775.
14. Bradstock KF, Matthews JP, Lowenthal RM, et al. A randomized trial of high-versus conventional-dose cytarabine in consolidation chemotherapy for adult de novo acute myeloid leukemia in first remission after induction therapy containing high-dose cytarabine. Blood. 2005;105(2):481-488.
15. Löwenberg B, Pabst T, Vellenga E, et al. Cytarabine dose for acute myeloid leukemia. N Engl J Med. 2011;364(11):1027-1036.
16. Weick JK, Kopecky KJ, Appelbaum FR, et al. A randomized investigation of high-dose versus standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study. Blood. 1996;88(8):2841-2851.
17. Burnett AK, Hills RK, Milligan DW, et al. Attempts to optimize induction and consolidation treatment in acute myeloid leukemia: results of the MRC AML12 trial. J Clin Oncol. 2010;28(4):586-595.
18. Willemze R, Suciu S, Meloni G, et al. High-dose cytarabine in induction treatment improves the outcome of adult patients younger than age 46 years with acute myeloid leukemia: results of the EORTC-GIMEMA AML-12 trial. J Clin Oncol. 2014;32(3):219-228.
19. Wei H, Wang Y, Gale RP, et al. Randomized trial of intermediate-dose cytarabine in induction and consolidation therapy in adults with acute myeloid leukemia. Clin Cancer Res. 2020;26(13):3154-3164.
20. Hassanein M, Atenafu EG, Schuh AC, et al. High-dose cytarabine-based consolidation shows superior results for older AML patients with intermediate risk cytogenetics in first complete remission. Leuk Res. 2013;37(5):556-560.
21. Short NJ, Rytting ME, Cortes JE. Acute myeloid leukaemia. Lancet. 2018;392(10147):593-606.
22. Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017;129(4):424-447.
23. Tallman MS, Wang ES, Altman JK, et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2019;17(6):721-749.
24. Löwenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute myeloid leukemia. N Engl J Med. 1999;341(14):1051-1062.
25. Estey E, Döhner H. Acute myeloid leukaemia. Lancet. 2006;368(9550):1894-1907.
26. Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2013 update on risk-stratification and management. Am J Hematol. 2013;88(4):318-327.
27. Baker WJ, Royer GL Jr, Weiss RB. Cytarabine and neurologic toxicity. J Clin Oncol. 1991;9(4):679-693.
28. Haupt HM, Hutchins GM, Moore GW. Ara-C lung: noncardiogenic pulmonary edema complicating cytosine arabinoside therapy of leukemia. Am J Med. 1981;70(2):256-261.
29. Forghieri F, Luppi M, Morselli M, et al. Cytarabine-related lung infiltrates on high resolution computerized tomography: a possible complication with benign outcome in leukemic patients. Haematologica. 2007;92(9):e85-e90.
30. Shearer P, Katz J, Bozeman P, et al. Pulmonary insufficiency complicating therapy with high dose cytosine arabinoside in five pediatric patients with relapsed acute myelogenous leukemia. Cancer. 1994;74(7):1953-1958.
31. Andersson BS, Cogan BM, Keating MJ, et al. Subacute pulmonary failure complicating therapy with high-dose cytosine arabinoside in acute leukemia. Cancer. 1985;56(9):2181-2184.
32. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2011;52(4):e56-e93.
33. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2016;27(suppl 5):v111-v118.
34. Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. Ann Oncol. 2016;27(suppl 5):v119-v133.

GEMSİTABİN

Abdussamet ÇELEBI [1]- Mehmet Alptekin ACAR[2]

MOLEKÜL

Gemsitabin, kimyasal adıyla 2',2'-difluoro-2'-deoksisitidin olarak bilinen ve dFdC kısaltmasıyla anılan sentetik bir pirimidin nükleozid analoğudur (1). Yapısal olarak deoksisitidin molekülüne benzeyen gemsitabin, 299,66 g/mol molekül ağırlığına sahiptir ve beyaz ila gri-beyaz renkli kristal toz formunda bulunur. İlacın gelişim öyküsü 1980'lerin sonlarına dayanmaktadır; Eli Lilly şirketi tarafından geliştirilen bu molekül, 1996 yılında Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından pankreas kanseri tedavisi için onaylanmıştır. Ticari adı Gemzar® olan gemsitabin, günümüzde birçok solid tümör tipinin tedavisinde kullanılan önemli bir kemoterapötik ajan konumundadır (2).

Gemsitabin, antimetabolit sınıfına dahil olan ve prodrug olarak işlev gören bir ilaçtır (1, 3). Bu özellik, etkinliğini gösterebilmesi için hücre içinde enzimatik modifikasyonlara uğraması gerektiği anlamına gelmektedir. Molekülün hidrofilik yapısı nedeniyle, hücre zarından pasif difüzyon yoluyla geçişi mümkün değildir; bunun yerine, özellikle "human equilibrative nucleoside transporter 1" (hENT1) başta olmak üzere nükleozid taşıyıcıları aracılığıyla hücre içine alınır (2, 4). Bu özellik, gemsitabinin etkinliğini ve direnç mekanizmalarını anlamada kritik bir rol oynamaktadır.

Gemsitabinin moleküler yapısındaki iki flor atomu, 2' pozisyonunda yer almakta ve molekülün enzimatik parçalanmaya karşı direncini önemli ölçüde artırmaktadır (1, 4). Bu flor atomları, ilacın DNA'ya eklendiğinde "maskelenmiş zincir sonlanması" (masked DNA chain termination) mekanizmasını mümkün kılan temel yapısal unsurlardır. Bu benzersiz özellikler sayesinde gemsitabin, klasik nükleozid analoglarına kıyasla daha güçlü ve uzun süreli antitümör aktivite sergilemektedir (3).

ETKİ MEKANİZMASI

Gemsitabinin antitümör etkisi, kompleks ve çok basamaklı bir mekanizma üzerinden ortaya çıkmaktadır (1, 4). Bu mekanizma, hücre içi aktivasyon, DNA sentez inhibisyonu ve hücre ölümü başlatma süreçlerini içeren birbirine entegre basamaklardan oluşur.

Hücre İçi Aktivasyon ve Taşınma

Gemsitabin (dFdC) molekülünün hidrofilik yapısı, hücre zarından geçmek için özelleşmiş taşıyıcı sistemlere ihtiyaç duymasına neden olur (2, 3). Bu taşınma, başlıca hENT1 (human equilibrative nucleoside transporter 1) olmak üzere SLC28A1 ve SLC28A3 gibi nükleozid taşıyıcıları aracılığıyla gerçekleşir. Hücre içine giren gemsitabin, aktivasyon sürecinin ilk ve hız sınırlayıcı basamağı olan fosforilasyona uğrar (1). Deoksisitidin kinaz (dCK) enzimi, gemsitabini gemsitabin monofosfata (dFdCMP) dönüştürerek bu

[1] Uzm. Dr., Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi Onkoloji Kliniği, abdussametcelebi@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-6922-1018

[2] Uzm. Dr., Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, mehmetalptekinacar@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-0784-8410

DOI: 10.37609/akya.4400.c21613

Sonuç olarak, gemsitabinin yan etkilerinin etkin yönetimi, kanıta dayalı tıbbi yaklaşımlar, proaktif monitörizasyon, hasta eğitimi ve multidisipliner iş birliği ile mümkün olmaktadır (13, 15-17). Bu yaklaşım, hastaların tedaviden maksimum fayda sağlamasını ve yaşam kalitelerinin korunmasını sağlayarak onkolojik tedavinin başarısına önemli katkıda bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Plunkett, W., et al. Gemcitabine: metabolism, mechanisms of action, and self-potentiation. in Seminars in oncology. 1995.
2. Ciccolini, J., et al., Pharmacokinetics and pharmacogenetics of Gemcitabine as a mainstay in adult and pediatric oncology: an EORTC-PAMM perspective. Cancer chemotherapy and pharmacology, 2016. 78(1): p. 1-12.
3. Mini, E., et al., Cellular pharmacology of gemcitabine. Annals of oncology, 2006. 17: p. v7-v12.
4. de Sousa Cavalcante, L. and G. Monteiro, Gemcitabine: metabolism and molecular mechanisms of action, sensitivity and chemoresistance in pancreatic cancer. European journal of pharmacology, 2014. 741: p. 8-16.
5. Von Hoff, D.D., et al., Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. New England journal of medicine, 2013. 369(18): p. 1691-1703.
6. Valle, J., et al., Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. New England Journal of Medicine, 2010. 362(14): p. 1273-1281.
7. Sandler, A., et al., Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non–small-cell lung cancer. Journal of Clinical Oncology, 2000. 18(1): p. 122-122.
8. von der Maase, H., et al., Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. Journal of clinical oncology, 2000. 18(17): p. 3068-3077.
9. Oh, D.-Y., et al., Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. NEJM evidence, 2022. 1(8): p. EVIDoa2200015.
10. Drugs.com. Gemcitabine Side Effects: Common, Severe, Long Term. Available at: https://www.drugs.com/sfx/gemcitabine-side-effects.html (Erişim tarihi: 2025)
11. Mayo Clinic. Gemcitabine (Intravenous Route) Side Effects. Available at: https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/gemcitabine-intravenous-route/side-effects/drg-20066935 (Erişim tarihi: 2025)
12. RxList. Gemzar (Gemcitabine Hcl): Side Effects, Uses, Dosage, Interactions, Warnings. Available at: https://www.rxlist.com/gemzar-side-effects-drug-center.htm (Erişim tarihi: 2025)
13. Aapro M, Bokemeyer C, Ludwig H, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. Eur J Cancer. 2008;44(12):1657-1670.
14. OncoLink. Gemcitabine (Gemzar®). Available at: https://www.oncolink.org/cancer-treatment/oncolink-rx/gemcitabine-gemzar-R (Erişim tarihi: 2025)
15. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Antiemesis. Version 2.2024.
16. American Society of Clinical Oncology (ASCO). Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: ASCO/ONS Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2020;38(20):2782-2797.
17. Smith, T.J., et al., Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. Journal of Clinical Oncology, 2015. 33(28): p. 3199-3212.
1. Plunkett, W., et al. *Gemcitabine: metabolism, mechanisms of action, and self-potentiation*. in *Seminars in oncology*. 1995.
2. Ciccolini, J., et al., *Pharmacokinetics and pharmacogenetics of Gemcitabine as a mainstay in adult and pediatric oncology: an EORTC-PAMM perspective.* Cancer chemotherapy and pharmacology, 2016. **78**(1): p. 1-12.
3. Mini, E., et al., *Cellular pharmacology of gemcitabine.* Annals of oncology, 2006. **17**: p. v7-v12.
4. de Sousa Cavalcante, L. and G. Monteiro, *Gemcitabine: metabolism and molecular mechanisms of action, sensitivity and chemoresistance in pancreatic cancer.* European journal of pharmacology, 2014. **741**: p. 8-16.
5. Von Hoff, D.D., et al., *Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine.* New England journal of medicine, 2013. **369**(18): p. 1691-1703.
6. Valle, J., et al., *Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer.* New England Journal of Medicine, 2010. **362**(14): p. 1273-1281.
7. Oh, D.-Y., et al., *Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer.* NEJM evidence, 2022. **1**(8): p. EVIDoa2200015.
8. Sandler, A., et al., *Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non–small-cell lung cancer.* Journal of Clinical Oncology, 2000. **18**(1): p. 122-122.
9. von der Maase, H., et al., *Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study.* Journal of clinical oncology, 2000. **18**(17): p. 3068-3077.
10. Effects, C.S., *Common, Severe, Long Term.* DrugsCom nd https://www. drugs. com/sfx/olumiant-side-effects. html. Accessed Sept, 2023. **18**.
11. 2025), M.C.G.I.R.S.E.A.a.h.w.m.o.d.-s.g.-i.-r.s.-e.d.-E.t.
12. *RxList. Gemzar (Gemcitabine Hcl): Side Effects, Uses, Dosage, Interactions, Warnings. Available at: https://www.rxlist.com/gemzar-side-effects-drug-center.htm (Erişim tarihi: 2025).*
13. Zielinski, C.C., et al., *The impact of new European Organisation for Research and Treatment of Cancer guidelines on the use of granulocyte colony-stimulating factor on the management of breast cancer patients.* European journal of cancer, 2008. **44**(3): p. 353-365.
14. *OncoLink. Gemcitabine (Gemzar®). Available at: https://www.oncolink.org/cancer-treatment/oncolink-rx/gemcitabine-gemzar-R (Erişim tarihi: 2025).*
15. *National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Antiemesis. Version 2.2024.*
16. *American Society of Clinical Oncology (ASCO). Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: ASCO/ONS Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2020;38(20):2782-2797.*
17. Smith, T.J., et al., *Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update.* Journal of Clinical Oncology, 2015. **33**(28): p. 3199-3212.

MERKAPTOPÜRİN (6-MP)

Canberk ŞENCAN [1]

GİRİŞ

Merkaptopürin (6-MP), 1950'li yılların başında Gertrude Elion ve George Hitchings tarafından geliştirilen, pürin analogları (antimetabolitler) sınıfına ait, özellikle pürin bazlarının sentezini ve kullanımını engelleyerek etki gösteren bir sitotoksik ajandır. Molekül, pirimidin halkasının imidazol halkasıyla birleşmesiyle oluşan pürin iskeletine dayanır ve kimyasal olarak 7H-pürin-6-tiyol şeklinde tanımlanır (1). Doğal bir pürin bazı olan hipoksantinin 6. karbon pozisyonunda oksijen (karbonil grubu) bulunurken, 6-MP'de bu atomun yerini sülfür almıştır. Bu yapısal değişiklik, molekülün enzimatik süreçlerde "yalancı baz" (false base) olarak tanınmasına ve tautomerik denge üzerinden hücresel hedeflere bağlanma afinitesinin artmasına katkıda bulunur (2). Kimyasal olarak pürin bazlarından hipoksantinin bir tiyo-analoğu olan 6-MP, hücre döngüsünün S-fazına özgü (cycle-specific) bir sitotoksik ajandır. Hücresel düzeyde aktif tiyonükleotid metabolitlerine dönüşerek hem pürin sentezini inhibe eder hem de yanlış baz analoğu olarak DNA/RNA'ya inkorpore olup sitotoksik etki oluşturur (3).

MOLEKÜLER YAPI VE KİMYASAL ÖZELLİKLER

6-MP, pürin halka sisteminde 6. karbon atomuna bağlı oksijenin (hipoksantinde bulunan karbonil oksijeni) sülfür/tiyol karakterli bir grup ile yer değiştirmesi sonucunda oluşan bir tiyopürin türevidir. Moleküler yapısı iki ana bileşenden oluşur: bir pirimidin halkası ve buna füzyon (bitişik) halde bulunan bir imidazol halkası. Bu nedenle ilaç "purin-6-tiyon" (purine-6-thione) türevi olarak adlandırılır. 6-MP, çözelti içerisinde dinamik bir denge halinde bulunan iki ana tautomerik form sergiler (4,5). 6-MP çözeltide belirgin bir tautomerik denge gösterir; pürin halkasındaki protonların yer değiştirmesine bağlı N–H tautomerizmi ile birlikte tiyon (thione) ↔ tiyol (thiol) dönüşümü kuramsal olarak mümkündür. Deneysel ve kuramsal veriler, özellikle sulu ortamda tiyon formlarının tiyol formlarına göre baskın olduğunu ve başlıca türün belirli bir tiyon–N(7) tautomerine kayabildiğini bildirmektedir (6). Bu tautomerizm, 6-MP'nin yanlış baz davranışı, baz eşleşmesi dinamikleri ve biyolojik hedeflerle etkileşimi üzerinde dolaylı fakat işlevsel açıdan önemli bir yapısal belirleyici olarak değerlendirilebilir (6). Fiziksel özellikler açısından 6-MP, sarı renkli, kokusuz ya da çok hafif karakteristik kokulu, kristal bir toz görünümündedir ve erime noktası yaklaşık 308 °C'dir. Farmasötik tanımlamalarda suda pratik olarak çözünmez olduğu; buna karşın alkali hidroksit çözeltilerinde çözünebildiği belirtilir. Bu düşük suda çözünürlük, ilacın tablet/süspansiyon formülasyonu ve uygulama sonrası biyoyararlanım değişkenliği açısından önemli bir fizikokimyasal belirleyicidir. Süspansiyon formuna ait etiket bilgilerinde ayrıca etanolde hafif çözünür olduğu vurgulanmaktadır (7). 6-MP'nin iyonizasyonu (asit–baz karakteri) çözünürlük ve preparasyon koşullarını etkileyen

[1] Uzm. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıbbi Onkoloji, canberksencan3@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-5397-419X

DOI: 10.37609/akya.4400.c21614

niyle, çocuk sahibi olmayı planlayan erkek hastaların tedaviyi 3 ay öncesinden kesmesi önerilir.

Böbrek Yetmezliği: 6-MP ve aktif metabolitleri bazı hastalarda birikim gösterebildiğinden, böbrek fonksiyon bozukluğunda daha temkinli dozlama ve yakın hematolojik izlem önerilir. CrCl ≥50 mL/dakika: Üretici ürün bilgisinde rutin bir doz azaltımı zorunluluğu belirtilmemiştir. Klinik uygulamada doz, endikasyon ve kan sayımı hedeflerine göre titrasyonla ayarlanır. CrCl <50 mL/dakika: Birikimi önlemek amacıyla en düşük önerilen başlangıç dozu ile başlanması veya doz aralığının 36–48 saate uzatılması önerilir. Tedavi boyunca doz; hedef ANC düzeyini korumak ve toksisiteyi önlemek amacıyla TKS (özellikle mutlak nötrofil sayısı) ve klinik bulgulara göre ayarlanmalıdır (27,35).

Karaciğer Yetmezliği ve Hepatotoksisite: 6-MP hepatotoksisite riski taşıdığından, karaciğer fonksiyon bozukluğunda daha düşük başlangıç dozu ve yakın karaciğer fonksiyon testi (KCFT) izlemi yapılmalıdır. Tedavi öncesinde karaciğer fonksiyon bozukluğu varsa: En düşük önerilen başlangıç dozu ile başlanmalıdır. Tedavi sırasında akut hepatotoksisite gelişirse: 6-MP tedavisine ara verilmelidir. KCFT'ler normale dönene ve klinik tablo stabil hale gelene kadar izlem sürdürülür; yeniden başlama kararı risk–yarar değerlendirmesi ile verilir. Gebelikte intrahepatik kolestaz ortaya çıkması halinde, 6-MP tedavisine son verilmesi önerilir (27,35).

İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ VE KLİNİK UYARILAR

6-MP metabolizması, birden fazla enzim yoluna (TPMT, XO, HGPRT) bağımlı olduğu için ilaç etkileşimlerine oldukça duyarlıdır. Bu etkileşimlerin çoğu, ilacın sitotoksik metabolitlerini (6-TGN) tehlikeli seviyelere çıkararak şiddetli miyelosupresyona veya terapötik etkinin kaybına yol açar.

Ksantin oksidaz (XO) inhibitörleri: allopurinol ve febuksostat ile birlikte kullanımda ciddi sitopeni riski vardır. Eğer bu kombinasyon zorunluysa (örneğin hepatotoksisiteyi yönetmek veya dirençli vakalar için), 6-MP dozu başlangıç dozunun 1/4 veya 1/3'üne (%25–33) indirilmelidir ve hasta çok yakın takip edilmelidir (36).

Aminosalisilat (5-ASA) türevleri: Sıklıkla İBH tedavisinde 6-MP ile kombine edilen mesalamin, olsalazin ve sülfasalazin bu gruptadır. 5-ASA türevleri, TPMT enzimini in vitro ortamda inhibe eder. TPMT aktivitesinin azalması, 6-TGN seviyelerinin yükselmesine ve lökopeni riskinin artmasına neden olur (37).

Antikoagülanlar (Warfarin): 6-MP, oral antikoagülanların etkisini inhibe edebilir. Tam mekanizması bilinmemekle birlikte, 6-MP'nin pıhtılaşma faktörlerinin sentezini veya warfarin metabolizmasını etkilediği düşünülmektedir. 6-MP başlandığında veya doz değişikliği yapıldığında INR takibi sıklaştırılmalıdır (5,38).

Miyelosupresif Etkiyi Artıran Diğer Ajanlar: ACE İnhibitörleri (örn: enalapril, kaptopril): Ciddi anemi ve lökopeni riskini artırabilir. Trimethoprim-Sulfamethoxazole: Folat metabolizması üzerinden kemik iliği baskılanmasını derinleştirebilir.

KAYNAKLAR

1. Brunton LL, Knollmann BC, Hilal-Dandan R. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 13th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017.
2. Sletten E, Sletten J, Jensen LH. The crystal and molecular structure of 6-mercaptopurine monohydrate. *Acta Crystallographica Section B: Structural Crystallography and Crystal Chemistry*. 1969;25(7):1330–1338. doi:10.1107/S0567740869004018
3. Sahasranaman S, Howard D, Roy S. Clinical pharmacology and pharmacogenetics of thiopurines. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2008;64(8):753–767. doi:10.1007/s00228-008-0478-6
4. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 667490, 6-Mercaptopurine. Available from: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/667490 [Accessed: 1 May 2026].
5. U.S. Food and Drug Administration. Purinethol (mercaptopurine) prescribing information. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/009053s040lbl.pdf [Accessed: 1 May 2026].
6. Elion GB, Burgi E, Hitchings GH. Studies on condensed pyrimidine systems. IX. The synthesis of some 6-substituted purines. *Journal of the American Chemical Society*. 1952;74(2):411–414. doi:10.1021/ja01122a037
7. DailyMed. Mercaptopurine oral suspension: prescribing information. U.S. National Library of Medicine. Available from: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/ [Accessed: 1 May 2026].
8. Bayoumy AB, Simsek M, Seinen ML, et al. The continuous rediscovery and the benefit–risk ratio of thioguanine, a comprehensive review. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2020;16(2):111–123. doi:10.1080/17425255.2020.1719996
9. Dervieux T, Brenner TL, Hon YY, et al. De novo purine synthesis inhibition and antileukemic effects of mercaptopurine

alone or in combination with methotrexate in vivo. *Blood*. 2002;100(4):1240–1247. doi:10.1182/blood-2002-02-0495
10. Yang JJ, Landier W, Yang W, et al. Inherited NUDT15 variant is a genetic determinant of mercaptopurine intolerance in children with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(11):1235–1242. doi:10.1200/JCO.2014.59.4671
11. Zimm S, Collins JM, Riccardi R, et al. Variable bioavailability of oral 6-mercaptopurine. *The New England Journal of Medicine*. 1983;308(17):1005–1009. doi:10.1056/NEJM198304283081705
12. Relling MV, Schwab M, Whirl-Carrillo M, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for thiopurine dosing based on TPMT and NUDT15 genotypes. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2019;105(5):1095–1105.
13. Bökkerink JPM, Stet EH, De Abreu RA, et al. 6-Mercaptopurine: cytotoxicity and biochemical pharmacology in human malignant T-lymphoblasts. *Biochemical Pharmacology*. 1993;45(7):1455–1463. doi:10.1016/0006-2952(93)90045-X
14. Lennard L, Lilleyman JS, Van Loon J, et al. Thiopurine drugs and the role of reactive oxygen species in cytotoxicity. *Free Radical Research Communications*. 1990;7(3–6):131–135.
15. Karran P, Attard N. Thiopurines in current medical practice: molecular mechanisms and contributions to therapy-related cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2008;8(1):24–36. doi:10.1038/nrc2292
16. Lennard L. The clinical pharmacology of 6-mercaptopurine. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 1992;43(4):329–339. doi:10.1007/BF02220605
17. Toksvang LN, Lee SHR, Yang JJ, Schmiegelow K. Maintenance therapy for acute lymphoblastic leukemia: basic science and clinical translations. *Leukemia*. 2022;36(7):1749–1758. doi:10.1038/s41375-022-01591-4
18. Tzoneva G, Perez-Garcia A, Carpenter Z, et al. Activating mutations in the NT5C2 nucleotidase gene drive chemotherapy resistance in relapsed ALL. *Nature Medicine*. 2013;19(3):368–371. doi:10.1038/nm.3078
19. Burchenal JH, Murphy ML, Ellison RR, et al. Clinical evaluation of a new antimetabolite, 6-mercaptopurine, in the treatment of leukemia and allied diseases. *Blood*. 1953;8(11):965–999. doi:10.1182/blood.V8.11.965.965
20. Zimm S, Ettinger LJ, Holcenberg JS, et al. Phase I and clinical pharmacological study of mercaptopurine administered as a prolonged intravenous infusion. *Cancer Research*. 1985;45(4):1869–1873.
21. Smith DC, Vick NA, Trump DL, et al. Phase I study of BCNU and intravenous 6-mercaptopurine in patients with anaplastic gliomas. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 1992;30(4):272–276. doi:10.1007/BF00686294
22. Adamson PC, Balis FM, Arndt CA, et al. Intrathecal 6-mercaptopurine: preclinical pharmacology, phase I/II trial, and pharmacokinetic study. *Cancer Research*. 1991;51(22):6079–6083.
23. Roberts C, Strauss VY, Kopijasz S, et al. Results of a phase II clinical trial of 6-mercaptopurine and methotrexate in patients with BRCA-defective tumours. *British Journal of Cancer*. 2020;122(4):483–490.
24. Freireich EJ, Gehan EA, Frei E, et al. The effect of 6-mercaptopurine on the duration of steroid-induced remissions in acute leukemia: a model for evaluation of other antineoplastic agents. *Blood*. 1963;21(6):699–716.
25. Moradveisi B, Muwakkit S, Zamani F, et al. ITPA, TPMT, and NUDT15 genetic polymorphisms predict 6-mercaptopurine toxicity in Middle Eastern children with acute lymphoblastic leukemia. *Frontiers in Pharmacology*. 2019;10:916. doi:10.3389/fphar.2019.00916
26. Relling MV, Hancock ML, Rivera GK, et al. Mercaptopurine therapy intolerance and heterozygosity at the thiopurine S-methyltransferase gene locus. *Journal of the National Cancer Institute*. 1999;91(23):2001–2008.
27. UpToDate. Mercaptopurine: drug information. Waltham (MA): UpToDate. Available from: https://www.uptodate.com/contents/mercaptopurine-drug-information [Accessed: 25 Jan 2026].
28. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. CPIC guideline for thiopurines and TPMT and NUDT15. Available from: https://www.clinpgx.org/guideline/PA166251442 [Accessed: 1 May 2026].
29. Núñez F P, Quera R, Bay C, Castro F, Mezzano G. Drug-induced liver injury used in the treatment of inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2022;16(7):1168–1176. doi:10.1093/ecco-jcc/jjac013
30. Heap GA, Weedon MN, Bewshea CM, et al. HLA-DQA1-HLA-DRB1 variants confer susceptibility to pancreatitis induced by thiopurine immunosuppressants. *Nature Genetics*. 2014;46(10):1131–1134. doi:10.1038/ng.3093
31. Megyesiova V, Synegiert A, Piperisova I, et al. Skin cancer risk in patients with inflammatory bowel disease on thiopurine therapy: a systematic review. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(13):3675.
32. Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2014;8(6):443–468.
33. Brambilla B, Barbosa AM, Scholze CS, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and inflammatory bowel disease: case report and systematic review. *Inflammatory Intestinal Diseases*. 2020;5(2):49–58. doi:10.1159/000506514
34. Deepak P, Sifuentes H, Sherid M, et al. T-cell non-Hodgkin's lymphomas reported to the FDA AERS with tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) inhibitors: results of the REFURBISH study. *American Journal of Gastroenterology*. 2013;108(1):99–105. doi:10.1038/ajg.2012.334
35. Relling MV, Gardner EE, Sandborn WJ, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for thiopurine methyltransferase genotype and thiopurine dosing. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2011;89(3):387–391.
36. Min MX, Weinberg DI, McCabe RP. Allopurinol enhanced thiopurine treatment for inflammatory bowel disease: safety considerations and guidelines for use. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2014;39(2):107–111. doi:10.1111/jcpt.12125
37. de Boer NKH, Wong DR, Jharap B, et al. Dose-dependent influence of 5-aminosalicylates on thiopurine metabolism. *American Journal of Gastroenterology*. 2007;102(12):2747–2753. doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01511.x
38. Martin LA, Mehta SD. Diminished anticoagulant effects of warfarin with concomitant mercaptopurine therapy. *Pharmacotherapy*. 2003; 23(2): 260–264. doi: 10.1592/phco.23.2.260.32080

TİYOGUANİN

Elif BAYRAKTAR [1]

MOLEKÜL BİLGİSİ

Tiyoguanin, 1950'lerde geliştirilen özellikle akut lösemilerin tedavisinde kullanılan pürin analoğu antimetabolit sınıfında yer alan bir kemoterapötik ajandır. Molekül formülü $C_5H_5N_5S$ olan tiyoguanin, pürin halkası taşıyan iki halkalı bir yapıya sahiptir (1). Tiyoguaninin terapötik etkinliği akut lösemilerin yanı sıra 6-merkaptopürin (6-MP) ve azatioprin (AZA) tedavilerine dirençli veya tolere edemeyen inflamatuar bağırsak hastalığında, otoimmün hepatitte ve psöriazis gibi dermatolojik hastalıklarda da gösterilmiştir (2-4).

ETKİ MEKANİZMASI

Tiyoguanin aktif metabolitlere dönüşmek üzere kapsamlı metabolizmaya uğrayan ön ilaçtır. Tiyoguanin hipoksantin-guanin fosforibozil transferaz (HGPRT) aracılığıyla hücre içinde aktif metabolitlerine dönüştürülür. Bu aktif metabolitler sırasıyla RNA ve DNA'ya inkorpore edilir. Çoğu tümör hücresinde 6-merkaptopürinin (6-MP) etkisini, esas olarak pürin biyosentezinin inhibisyonu yoluyla gösterdiğine inanılmaktadır; oysa 6-TG hücrelere etkisi, esas olarak 6-tiyoguanin nükleotitlerinin DNA'ya dahil edilmesi yoluyladır. DNA'ya dahil edilmesi, tek zincir kırmaları, çapraz bağlanma ve kardeş kromatid değişimiyle replikasyonun durmasına yol açar. Bu nedenle tiyopürinlerin ana mekanizması hızlı bölünen hücrelerde belirgin sitotoksisite oluşturmasıdır (1,5). DNA hasarına ek olarak hücresel sinyal yolakları aracılığıyla da apoptoz indüklenir ve hücre ölümü ile sonuçlanır (1,6).

KLİNİK ÇALIŞMALAR

Cancer and Leukemia Group B (CALGB) study 8811

Bu faz 2 çok merkezli klinik çalışmada, daha önce tedavi almamış erişkin akut lenfoblastik lösemi (ALL) hastalarında yoğun kombine kemoterapi rejiminin etkinliği ve klinik ile biyolojik özelliklerin prognoz üzerine etkisi prospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya 16-80 yaş arası (median 32 yaş) başlangıçta 214 hasta alınmış, uygunluk kriterlerini sağlayan 197 hasta analize dahil edilmiştir ve bu hastalara ilk olarak siklofosfamid, daunorubisin, vinkristin, prednizon ve L-asparaginazdan oluşan indüksiyon tedavi rejimi uygulanmıştır. İndüksiyon tedavi sonrasında tam remisyon oranı %85 (167 hasta), %7 (13 hasta) oranında refrakter hastalık, %9 (17 hasta) oranında ise indüksiyon mortalitesi görülmüştür (Tablo 1).

Tablo 1. CALGB 8811 Çalışmasında Erişkin ALL Hastalarında İndüksiyon Tedavi Sonuçları

Sonuç	n (%)
Çalışmaya alınan hasta sayısı	214
Uygun (eligible) hasta sayısı	197
İndüksiyon mortalitesi	17 (9)
Refrakter hastalık	13 (7)
Tam yanıt (CR)	167 (85)
Remisyonda kaybedilen hasta	10 (6)
İlk CR sırasında kemik iliği transplantasyonu uygulanan hasta	5 (3)
Nüks gelişen hasta	77 (46)
Sürekli tam yanıt (CCR)	75 (45)

Kısaltmalar: CR, tam yanıt; CCR, sürekli tam yanıt.

[1] Uzm. Dr., Atatürk Üniversitesi, namelif@hotmail.com, ORCID iD:0000-0003-2311-7730

DOI: 10.37609/akya.4400.c21615

Tablo 6. TPMT Fenotipine Göre Tiyoguanin Başlangıç Dozu ve Doz Düzenlemesi (CPIC)			
TPMT Fenotipi	Fenotipik Risk	Başlangıç Dozu	Doz Düzenlemesi / İzlem
Normal metabolizör	Standart miyelosupresyon riski	Standart doz (40–60 mg/m^2/gün)	Toksisiteye göre ayarlanır. Doz değişikliği sonrası ~2 hafta izlem.
Ara (intermediate) metabolizör	Artmış miyelosupresyon riski	Standart dozun %50–80'i (20–48 mg/m^2/gün)	Miyelosupresyona göre titrasyon. Her değişiklik sonrası 2–4 hafta izlem.
Zayıf (poor) metabolizör	Ağır / fatal miyelosupresyon riski	Günlük Doz ~10 kat azaltılır ve haftada 3 gün uygulanır	Çok yavaş titrasyon. Doz değişiklikleri arasında 4–6 hafta izlem. Alternatif tedavi düşünülür.

Kısaltmalar: TPMT, tiopürin S-metiltransferaz; CPIC, Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium
Not: En kısıtlayıcı fenotip esas alınmalıdır.

Tablo 7. NUDT15 Fenotipine Göre Tiyoguanin Başlangıç Dozu ve Doz Düzenlemesi (CPIC)			
NUDT15 Fenotipi	Fenotipik Risk	Başlangıç Dozu	Doz Düzenlemesi / İzlem
Normal metabolizör	Standart miyelosupresyon riski	Standart doz (40–60 mg/m^2/gün)	Toksisiteye göre ayarlanır. Doz değişikliği sonrası ~2 hafta izlem.
Ara (intermediate) metabolizör	Artmış nötropeni ve miyelosupresyon riski	Standart dozun %50–80'i (20–48 mg/m^2/gün)	Miyelosupresyona göre titrasyon. Her değişiklik sonrası 2–4 hafta izlem.
Zayıf (poor) metabolizör	Çok yüksek toksisite riski	Standart dozun %10–25'i	Çok dikkatli titrasyon. Doz değişiklikleri arasında 4–6 hafta izlem. Alternatif tedavi düşünülür.

Kısaltmalar: NUDT15, nudix hidrolaz 15; CPIC, Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium
Not: En kısıtlayıcı fenotip esas alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Bayoumy AB, Simsek M, Seinen ML, et al. The continuous rediscovery and the benefit-risk ratio of thioguanine, a comprehensive review. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020;16(2):111-123. doi:10.1080/17425255.2020.1719996
2. Dubinsky MC, Hassard PV, Seidman EG, et al. An open-label pilot study using thioguanine as a therapeutic alternative in Crohn's disease patients resistant to 6-mercaptopurine therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2001;7(3):181-189. doi:10.1097/00054725-200108000-00001
3. van den Brand FF, van Nieuwkerk CMJ, Verwer BJ, et al. Biochemical efficacy of tioguanine in autoimmune hepatitis: a retrospective review of practice in the Netherlands. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(7):761-767. doi:10.1111/apt.14939
4. Sherer DW, Lebwohl MG. 6-thioguanine in the treatment of psoriasis: a case report and literature review. *J Cutan Med Surg*. 2002;6(6):546-550. doi:10.1007/s10227-001-0140-8
5. Munshi PN, Lubin M, Bertino JR. 6-thioguanine: a drug with unrealized potential for cancer therapy. *Oncologist*. 2014;19(7):760-765. doi:10.1634/theoncologist.2014-0178
6. Zhang D, An X, Li Q, et al. Thioguanine Induces Apoptosis in Triple-Negative Breast Cancer by Regulating PI3K-AKT Pathway. *Front Oncol*. 2020;10:524922. Published 2020 Oct 30. doi:10.3389/fonc.2020.524922
7. Larson RA, Dodge RK, Burns CP, et al. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: cancer and leukemia group B study 8811. *Blood*. 1995;85(8):2025-2037.
8. Larson RA, Dodge RK, Linker CA, et al. A randomized controlled trial of filgrastim during remission induction and consolidation chemotherapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: CALGB study 9111. *Blood*. 1998;92(5):1556-1564.
9. Stock W, Luger SM, Advani AS, et al. A pediatric regimen for older adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia: results of CALGB 10403. *Blood*. 2019;133(14):1548-1559. doi:10.1182/blood-2018-10-881961
10. Rowe JM, Buck G, Burnett AK, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood*. 2005;106(12):3760-3767. doi:10.1182/blood-2005-04-1623
11. Dean L. Thioguanine Therapy and *TPMT* and *NUDT15* Genotype. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kattman BL, Malheiro AJ, eds. *Medical Genetics Summaries*. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); September 20, 2012.
12. Tabloid (thioguanine) [prescribing information]. Wixom, MI: Waylis Therapeutics LLC; July 2024.
13. *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012.
14. Simsek M, Deben DS, Horjus CS, et al. Sustained effectiveness, safety and therapeutic drug monitoring of tioguanine in a cohort of 274 IBD patients intolerant for conventional therapies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(1):54-65. doi:10.1111/apt.15280
15. Crouwel F, Simsek M, Mulder CJ, Buiter HJ, De Boer NK. Thioguanine Therapy in Inflammatory Bowel Diseases. A Practical Guide. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2020;29(4):637-645. Published 2020 Dec 13. doi:10.15403/jgld-2765
16. Meijer B, Mulder CJ, van Bodegraven AA, de Boer NK. How I treat my inflammatory bowel disease-patients with thiopurines?. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2016;7(4):524-530. doi:10.4292/wjgpt.v7.i4.524
17. Relling MV, Schwab M, Whirl-Carrillo M, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for Thiopurine Dosing Based on TPMT and NUDT15 Genotypes: 2018 Update. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;105(5):1095-1105. doi:10.1002/cpt.1304

FLUDARABİN

Seda JERAL EVİNÇ [1]

MOLEKÜL (KISA BİLGİ-TANIMLAMA)

Fludarabin, adenozin türevi sentetik bir pürin analoğu olup antimetabolit kemoterapötikler sınıfında yer almaktadır. Klinik kullanımda fludarabin fosfat formunda uygulanmakta olup, suda çözünür bir ön ilaçtır. Hücre içine alındıktan sonra hızla defosforile edilen fludarabin, hücre içi kinazlar aracılığıyla ardışık fosforilasyon basamaklarından geçerek aktif metaboliti olan fludarabin trifosfata dönüşür. Bu aktif metabolit, fludarabinin sitotoksik ve immünsupresif etkilerinden sorumludur.

Fludarabin, özellikle lenfoid hücrelerde yüksek hücre içi birikim göstermesi ve uzun hücre içi yarı ömrü ile karakterizedir. Bu özellikleri, ilacın indolent lenfoproliferatif hastalıklarda klinik etkinliğini açıklayan temel farmakolojik faktörler arasında yer almaktadır.

ETKİ MEKANİZMASI

Fludarabinin klinik kullanımda uygulanan formu, serbest nükleozid olan **9-β-D-arabinosil-2-floroadenin (F-ara-A)**'nin 5′-monofosfat türevi olan **fludarabin fosfat** olup, farmakokinetik amaçlarla geliştirilmiş bir **ön ilaçtır (prodrug).** İntravenöz uygulamayı takiben fludarabin fosfat, eritrositler, endotel hücreleri ve majör organlarda bulunan **5′-nükleotidaz aktivitesi** aracılığıyla çok kısa sürede ve neredeyse tamamen defosforile edilerek serbest nükleozid formu olan **F-ara-A'ya** dönüşür (1). Hücre içine alınan F-ara-A, hücre içi kinazlar aracılığıyla ardışık fosforilasyon basamaklarından geçerek başlıca aktif metaboliti olan **5′-trifosfat (F-ara-ATP)** formunda birikir **(Şekil 1)**. Bu kısa sürede gerçekleşen etkin dönüşüm ve belirgin hücre içi birikim özellikleri nedeniyle, farmakokinetik ve farmakodinamik değerlendirmelerde F-ara-A fludarabinin aktif ana bileşeni olarak kabul edilmektedir (2).

A: adenozin; dA: deoksiadenozin; **F-ara-A**: 9-β-D-arabinosil-2-floroadenin. **MP**, **DP** ve **TP**, sırasıyla nükleozid 5′-monofosfat, difosfat ve trifosfat formlarını ifade etmektedir. Fludarabin fosfatın defosforilasyonunu takiben oluşan F-ara-A'nın hücre içine alındıktan sonra ardışık fosforilasyon basamaklarıyla aktif trifosfat formuna (F-ara-ATP) dönüşümü ve DNA/RNA sentezi üzerindeki inhibitör etkileri şematik olarak gösterilmektedir.

Fludarabinin sitotoksik etkileri, hücre içinde oluşan aktif trifosfat metaboliti olan F-ara-ATP aracılığıyla ortaya çıkmaktadır. F-ara-ATP'nin temel etki mekanizması DNA sentezinin inhibisyonu olup, bunun yanı sıra RNA sentezini de baskılayabilmesi fludarabini diğer nükleozid analoglarından ayıran bir özelliktir (3-5). F-ara-ATP, DNA polimerazlar tarafından normal substrat olan deoksiadenozin 5′-trifosfat (dATP) ile yarışan alternatif bir substrat olarak tanınmakta ve DNA zincir uzamasını doğrudan inhibe etmektedir (2) **(Şekil 1)**. Bu bağlamda, hücre içi dATP ile F-ara-ATP arasındaki konsantrasyon oranı,

[1] Dr., İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Medikal Onkoloji BD., sedajeral@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-6594-1712

DOI: 10.37609/akya.4400.c21616

mesi ve nöbet gelişen hastalarda uygun antikonvülzan tedavinin başlanması önerilir. Bilinç düzeyinde bozulma veya hızlı klinik kötüleşme izlenen hastalarda yakın nörolojik takip gereklidir. İntravenöz immünoglobulin veya plazmaferez uygulanan olgular bildirilmiş olmakla birlikte, bu yaklaşımların etkinliğini destekleyen yeterli kanıt bulunmadığından rutin kullanımları önerilmemektedir (38).

Fludarabinin kısmen renal yolla elimine edilmesi nedeniyle, tedavi öncesinde ve tedavi süresince renal fonksiyonların düzenli izlenmesi ve doz ayarlamalarının dikkatle yapılması önemlidir. Özellikle yaşlı ve komorbiditesi olan hastalarda yüksek doz uygulamalarından kaçınılması, nörotoksisite riskini azaltmaya yönelik temel koruyucu yaklaşımlar arasında yer almaktadır (41).

KAYNAKLAR

1. Danhauser L, Plunkett W, Keating M, Cabanillas F. 9-beta-D-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine 5'-monophosphate pharmacokinetics in plasma and tumor cells of patients with relapsed leukemia and lymphoma. Cancer Chemother Pharmacol. 1986;18(2):145–52.
2. Gandhi V, Plunkett W. Cellular and clinical pharmacology of fludarabine. Clin Pharmacokinet. 2002;41(2):93–103.
3. Brockman RW, Schabel FM, Jr., Montgomery JA. Biologic activity of 9-beta-D-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine, a metabolically stable analog of 9-beta-D-arabinofuranosyladenine. Biochem Pharmacol. 1977;26(22):2193–6.
4. Plunkett W, Chubb S, Alexander L, Montgomery JA. Comparison of the toxicity and metabolism of 9-beta-D-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine and 9-beta-D-arabinofuranosyladenine in human lymphoblastoid cells. Cancer Res. 1980;40(7):2349–55.
5. Huang P, Plunkett W. Action of 9-beta-D-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine on RNA metabolism. Mol Pharmacol. 1991;39(4):449–55.
6. Plunkett W, Huang P, Gandhi V. Metabolism and action of fludarabine phosphate. Semin Oncol. 1990;17(5 Suppl 8):3–17.
7. Spriggs D, Robbins G, Mitchell T, Kufe D. Incorporation of 9-beta-D-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine into HL-60 cellular RNA and DNA. Biochem Pharmacol. 1986;35(2):247–52.
8. Huang P, Chubb S, Plunkett W. Termination of DNA synthesis by 9-beta-D-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine. A mechanism for cytotoxicity. J Biol Chem. 1990;265(27):16617–25.
9. Plunkett W, Saunders PP. Metabolism and action of purine nucleoside analogs. Pharmacol Ther. 1991;49(3):239–68.
10. Parker WB, Bapat AR, Shen JX, Townsend AJ, Cheng YC. Interaction of 2-halogenated dATP analogs (F, Cl, and Br) with human DNA polymerases, DNA primase, and ribonucleotide reductase. Mol Pharmacol. 1988;34(4):485–91.
11. Yang SW, Huang P, Plunkett W, Becker FF, Chan JY. Dual mode of inhibition of purified DNA ligase I from human cells by 9-beta-D-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine triphosphate. J Biol Chem. 1992;267(4):2345–9.
12. Huang P, Siciliano MJ, Plunkett W. Gene deletion, a mechanism of induced mutation by arabinosyl nucleosides. Mutat Res. 1989;210(2):291–301.
13. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, Kolitz J, Elias L, Shepherd L, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2000;343(24):1750–7.
14. Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G, Pasold R, Hensel M, Steinbrecher C, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2006;107(3):885–91.
15. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2010;376(9747):1164–74.
16. Tobinai K, Ishizawa K, Ogura M, Itoh K, Morishima Y, Ando K, et al. Phase II study of oral fludarabine in combination with rituximab for relapsed indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma. Cancer Sci. 2009;100(10):1951–6.
17. Giralt S, Estey E, Albitar M, van Besien K, Rondón G, Anderlini P, et al. Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy: harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. Blood. 1997;89(12):4531–6.
18. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, Goede V, Herling CD, Cramer P, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. Blood. 2016;127(2):208–15.
19. Frank DA, Mahajan S, Ritz J. Fludarabine-induced immunosuppression is associated with inhibition of STAT1 signaling. Nat Med. 1999;5(4):444–7.
20. Keating MJ, O'Brien S, Lerner S, Koller C, Beran M, Robertson LE, et al. Long-term follow-up of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) receiving fludarabine regimens as initial therapy. Blood. 1998;92(4):1165–71.
21. Anaissie E, Kontoyiannis DP, Kantarjian H, Elting L, Robertson LE, Keating M. Listeriosis in patients with chronic lymphocytic leukemia who were treated with fludarabine and prednisone. Ann Intern Med. 1992;117(6):466–9.
22. Morrison VA, Rai KR, Peterson BL, Kolitz JE, Elias L, Appelbaum FR, et al. Impact of therapy With chlorambucil, fludarabine, or fludarabine plus chlorambucil on infections in patients with chronic lymphocytic leukemia: Intergroup Study Cancer and Leukemia Group B 9011. J Clin Oncol. 2001;19(16):3611–21.
23. Anaissie EJ, Kontoyiannis DP, O'Brien S, Kantarjian H, Robertson L, Lerner S, et al. Infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine. Ann Intern Med. 1998;129(7):559–66.
24. O'Brien S, Kantarjian H, Beran M, Smith T, Koller C, Estey E, et al. Results of fludarabine and prednisone therapy in 264 patients with chronic lymphocytic leukemia with multivariate analysis-derived prognostic model for response to treatment. Blood. 1993;82(6):1695–700.
25. Morra E, Nosari A, Montillo M. Infectious complications in chronic lymphocytic leukaemia. Hematol Cell Ther. 1999;41(4):145–51.
26. Hensel M, Kornacker M, Yammeni S, Egerer G, Ho AD. Disease activity and pretreatment, rather than hypogammaglobulinaemia, are major risk factors for infectious complications in patients with chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol. 2003;122(4):600–6.
27. Molteni A, Nosari A, Montillo M, Cafro A, Klersy C, Morra E. Multiple lines of chemotherapy are the main risk factor for severe infections in patients with chronic lymphocytic leukemia with febrile episodes. Haematologica. 2005;90(8):1145–7.

28. Leporrier M, Chevret S, Cazin B, Boudjerra N, Feugier P, Desablens B, et al. Randomized comparison of fludarabine, CAP, and ChOP in 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia patients. Blood. 2001;98(8):2319–25.
29. Steurer M, Pall G, Richards S, Schwarzer G, Bohlius J, Greil R. Single-agent purine analogues for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia: a systematic review and meta-analysis. Cancer Treat Rev. 2006;32(5):377–89.
30. Myint H, Copplestone JA, Orchard J, Craig V, Curtis D, Prentice AG, et al. Fludarabine-related autoimmune haemolytic anaemia in patients with chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol. 1995;91(2):341–4.
31. Gonzalez H, Leblond V, Azar N, Sutton L, Gabarre J, Binet JL, et al. Severe autoimmune hemolytic anemia in eight patients treated with fludarabine. Hematol Cell Ther. 1998;40(3):113–8.
32. Weiss RB, Freiman J, Kweder SL, Diehl LF, Byrd JC. Hemolytic anemia after fludarabine therapy for chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 1998;16(5):1885–9.
33. Juliusson G. Complications in the treatment of CLL with purine analogues. Hematol Cell Ther. 1997;39 Suppl 1:S41–4.
34. Sallah S, Wan JY, Hanrahan LR. Future development of lymphoproliferative disorders in patients with autoimmune hemolytic anemia. Clin Cancer Res. 2001;7(4):791–4.
35. Leporrier M, Reman O, Troussard X (1993) Pure red-cell aplasia with fludarabine for chronic lymphocytic leukaemia. Lancet 342: 555
36. Cheson BD, Vena DA, Foss FM, Sorensen JM. Neurotoxicity of purine analogs: a review. J Clin Oncol. 1994;12(10):2216–28.
37. Gonzalez H, Bolgert F, Camporo P, Leblond V. Progressive multifocal leukoencephalitis (PML) in three patients treated with standard-dose fludarabine (FAMP). Hematol Cell Ther. 1999;41(4):183–6.
38. Lowe KL, Mackall CL, Norry E, Amado R, Jakobsen BK, Binder G. Fludarabine and neurotoxicity in engineered T-cell therapy. Gene Ther. 2018;25(3):176–91.
39. Zabernigg A, Maier H, Thaler J, Gattringer C. Late-onset fatal neurological toxicity of fludarabine. Lancet. 1994;344(8939-8940):1780.
40. Warrell RP, Jr., Berman E. Phase I and II study of fludarabine phosphate in leukemia: therapeutic efficacy with delayed central nervous system toxicity. J Clin Oncol. 1986;4(1):74–9.
41. Kornblau SM, Cortes-Franco J, Estey E. Neurotoxicity associated with fludarabine and cytosine arabinoside chemotherapy for acute leukemia and myelodysplasia. Leukemia. 1993;7(3):378–83.
42. Helman DL, Jr., Byrd JC, Ales NC, Shorr AF. Fludarabine-related pulmonary toxicity: a distinct clinical entity in chronic lymphoproliferative syndromes. Chest. 2002;122(3):785–90.
43. Bishop RJ, Ding X, Heller CK, 3rd, Illei G, Caruso R, Cunningham D, et al. Rapid vision loss associated with fludarabine administration. Retina. 2010;30(8):1272–7.
44. Cheson BD, Bennett JM, Grever M, Kay N, Keating MJ, O'Brien S, et al. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. Blood. 1996;87(12):4990–7.
45. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood. 2018;131(25):2745–60.
46. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2015;33(28):3199–212.
47. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, Tinmouth AT, Marques MB, Fung MK, et al. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB*. Ann Intern Med. 2012;157(1):49–58.
48. Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, Seidenfeld J, Arcasoy MO, Spivak JL, et al. American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. Blood. 2010;116(20):4045–59.
49. Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, Schwarzer G, Trelle S, Seidenfeld J, et al. Erythropoietin or Darbepoetin for patients with cancer--meta-analysis based on individual patient data. Cochrane Database Syst Rev. 2009;2009(3):Cd007303.
50. Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, Kleinman S, Tinmouth AT, Capocelli KE, et al. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. Ann Intern Med. 2015;162(3):205–13.
51. Riedell P, Carson KR. A drug safety evaluation of rituximab and risk of hepatitis B. Expert Opin Drug Saf. 2014;13(7):977–87.
52. Eichhorst BF, Busch R, Schweighofer C, Wendtner CM, Emmerich B, Hallek M. Due to low infection rates no routine anti-infective prophylaxis is required in younger patients with chronic lymphocytic leukaemia during fludarabine-based first line therapy. Br J Haematol. 2007;136(1):63–72.
53. Herold T, Seiler T, Egensperger R, Trumm C, Bergmann M, Franke D, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after treatment with rituximab, fludarabine and cyclophosphamide in a patient with chronic lymphocytic leukemia. Leuk Lymphoma. 2012;53(1):169–72.
54. Garrote H, de la Fuente A, Oña R, Rodríguez I, Echevarría JE, Sepúlveda JM, et al. Long-term survival in a patient with progressive multifocal leukoencephalopathy after therapy with rituximab, fludarabine and cyclophosphamide for chronic lymphocytic leukemia. Exp Hematol Oncol. 2015;4:8.
55. Rodon P, Breton P, Courouble G. Treatment of pure red cell aplasia and autoimmune haemolytic anaemia in chronic lymphocytic leukaemia with Campath-1H. Eur J Haematol. 2003;70(5):319–21.
56. Hamblin TJ. Autoimmune complications of chronic lymphocytic leukemia. Semin Oncol. 2006;33(2):230–9.
57. Zaja F, Vianelli N, Sperotto A, Patriarca F, Tani M, Marin L, et al. Anti-CD20 therapy for chronic lymphocytic leukemia-associated autoimmune diseases. Leuk Lymphoma. 2003;44(11):1951–5.
58. Koehrer S, Keating MJ, Wierda WG. Eltrombopag, a second-generation thrombopoietin receptor agonist, for chronic lymphocytic leukemia-associated ITP. Leukemia. 2010;24(5):1096–8.

KLADRİBİNE

Hakan ÖZÇELIK [1]

MOLEKÜLER ÖZELLİKLERİ

Kladribin (2-kloro-2′-deoksiadenozin [2-CdA]), doğal nükleozid olan deoksiadenozinin sentetik, klorlanmış bir pürin analoğudur. Yapısal olarak deoksiadenozinden yalnızca pürin halkasının 2. pozisyonunda hidrojen atomu yerine klor atomu bulunmasıyla ayrılır. Bu değişiklik, ilacı adenozin deaminaz aracılı yıkıma karşı dirençli hale getirir. Deoksisitidin kinaz (dCK) düzeyi yüksek ve 5′-nükleotidaz aktivitesi ise düşük olan hücrelerde kladribin aktif fosfat formlarına dönüştürülerek birikir. Aktif trifosfat formunun hücre içi birikimi, DNA hasarı ve enerji tükenmesi yoluyla hücre ölümünü tetikler ve belirgin lenfosit azalmasına neden olur. Ancak etkileri yalnızca lenfositlerle sınırlı değildir (1). Kladribin fosfatları DNA'ya entegre olur ve DNA polimeraz ile ribonükleotid redüktaz dahil olmak üzere, DNA metabolizmasında görevli enzimleri inhibe ederek DNA sentezi ve onarımını bozar (2).

Deoksiadenozin analoğu olan kladribin, multipl skleroz (MS) ve tüylü hücreli lösemi (HCL) gibi hastalıkların tedavisinde kullanılır. Bir ön ilaçtır ve aktif formu olan kladribine trifosfat (2-CdATP) formuna metabolize edilir. Oral biyoyararlanımı %37–51 arasında, subkutan uygulamada ise %100'dür; eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 10 saattir. Hücre içine ENT1–4 ve CNT2–3 taşıyıcıları aracılığıyla girer ve daha sonra dCK tarafından kladribin monofosfata (2-CdAMP) fosforillenir. Bunu takiben, 2-CdAMP, adenozin monofosfat kinaz (AMPK) tarafından kladribin difosfata (2-CdADP) ve daha sonra nükleozid difosfat kinaz (NDPK) tarafından 2-CdATP'ye fosforillenir. DNA'ya entegre olduktan sonra, 2-CdATP, ribonükleotid redüktazı inhibe eder ve hücre döngüsünü durdurur. Kladribin ayrıca bölünmeyen hücrelerde apoptozu indükler. Direnç gelişimi artmış 5′-nükleotidaz aktivitesi, azalmış dCK aktivitesi veya apoptotik yolak değişiklikleri ile ilişkilidir. Kladribin P-glikoprotein ve BCRP (Meme Kanseri Direnç Proteini) için substrat olup, bu dışa atım pompalarının artmış ekspresyonu ilacın etkinliğini azaltabilir (3).

KULLANIM ALANI

Kladribin; MS (4), Langerhans hücreli histiyositoz (LCH) (5), akut miyelojenik lösemi (AML) (6) gibi nörolojik ve hematolojik hastalıkların tedavisinde kullanılan bir ajandır. İlk olarak 1977 yılında Scripps Araştırma Enstitüsü'nde seçici lenfotoksik etkisi nedeniyle tanımlanmış ve lenfoid neoplazmlar ile otoimmün hastalıklar için umut verici bir tedavi seçeneği olarak sunulmuştur. Özellikle MS tedavisindeki etkinliğini değerlendiren çok sayıda klinik çalışma yürütülmüştür (7).

Kladribinin fosforile türevleri, yüksek dCK aktivitesine sahip lenfositlerde birikerek DNA zincir kırıkları ve hücre ölümüne yol açar. Sitotoksik etkisinin hücre bölünmesinden bağımsız olması, ilacı düşük proliferasyon hızına sahip indolent lenfoid malignitelerde etkili kılmaktadır. Bu doğrultuda, kladribin

[1] Uzm. Dr., İstanbul Medipol Üniversitesi, Medipol Mega Üniversite Hastanesi, Tıbbi Onkoloji BD., hknozcelikk@gmail.com, ORCID iD: 0009-0009-4967-6611

DOI: 10.37609/akya.4400.c21618

mesi veya sonlandırılması gerektiğini bildirmektedir (10, 33, 36). Altta yatan karaciğer hastalığı ve hepatotoksik ilaç öyküsü ayrıntılı sorgulanmalı; karaciğer fonksiyon testleri tedavi öncesi değerlendirilmelidir (10). Az sayıda HBV reaktivasyonu vakası kaydedilmiş olup (11, 23, 24, 34, 35) tedavi öncesinde hastalar viral seroloji acısından değerlendirilmelidir.

Malignite riski konusunda düzenleyici uyarılar bulunmakla birlikte(15), klinik çalışma ve uzatma verileri genel popülasyona kıyasla belirgin bir risk artışını desteklememektedir (11, 12, 28, 39, 40). Bunula birlikte, hastaların bireysel risk faktörleri göz önünde bulundurularak uzun dönem izlem önerilmektedir (40).

Genel olarak mevcut veriler, uygun hasta seçimi, düzenli laboratuvar izlemi ve özellikle ağır lenfopeni dönemlerinde enfeksiyonlara karşı dikkatli klinik takip ile kladribinin güvenlilik profilinin yönetilebilir olduğunu göstermektedir (15, 29).

KAYNAKLAR

1. Beutler E. Cladribine (2-chlorodeoxyadenosine). Lancet. 1992;340(8825):952-6.
2. Leist TP, Weissert R. Cladribine: mode of action and implications for treatment of multiple sclerosis. Clin Neuropharmacol. 2011;34(1):28-35.
3. Hruba L, Das V, Hajduch M, Dzubak P. Nucleoside-based anticancer drugs: Mechanism of action and drug resistance. Biochem Pharmacol. 2023;215:115741.
4. Celani MG, Orso M, Melis M, Ercolani MV, Cantisani TA. Cladribine for people with multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2026;1(1):Cd013524.
5. Néel A, Artifoni M, Fontenoy AM, Tessoulin B, Lorillon G, Cohen-Aubart F, et al. Long-term efficacy and safety of 2CdA (cladribine) in extra-pulmonary adult-onset Langerhans cell histiocytosis: analysis of 23 cases from the French Histiocytosis Group and systematic literature review. Br J Haematol. 2020;189(5):869-78.
6. Li H, Wang G, Wen X, Zhou L. Systematic review and meta-analysis of clinical efficacy of drug therapy for acute myelogenous leukemia. Ann Palliat Med. 2021;10(7):7884-93.
7. Sipe JC. Cladribine for multiple sclerosis: review and current status. Expert Rev Neurother. 2005;5(6):721-7.
8. Ogura M. [Cladribine]. Gan To Kagaku Ryoho. 2003;30(2):309-17.
9. Sigal DS, Saven A. Cladribine in indolent non-Hodgkin's lymphoma. Expert Rev Anticancer Ther. 2008;8(4):535-45.
10. Velişcu EM, Liguori V, Anatriello A, Maniscalco GT, Cantone A, Di Costanzo L, et al. Hepatobiliary Adverse Reactions during Treatment with Cladribine: Analysis of Data from the European Spontaneous Reporting System. Pharmaceuticals (Basel). 2023;16(8).
11. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sørensen P, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2010;362(5):416-26.
12. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Comi G, et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomized extension trial of the CLARITY study. Mult Scler. 2018;24(12):1594-604.
13. Oh J, Walker B, Giovannoni G, Jack D, Dangond F, Nolting A, et al. Treatment-emergent adverse events occurring early in the treatment course of cladribine tablets in two phase 3 trials in multiple sclerosis. Mult Scler J Exp Transl Clin. 2021;7(3):20552173211024298.
14. Cook S, Leist T, Comi G, Montalban X, Giovannoni G, Nolting A, et al. Safety of cladribine tablets in the treatment of patients with multiple sclerosis: An integrated analysis. Mult Scler Relat Disord. 2019;29:157-67.
15. Alnajashi H, Almohammed HAJ, Morad AS, Bin Saddiq BW, Kushara KF, Al Zoabi BMK, et al. Safety and efficacy of oral cladribine in relapsing multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. BMC Neurol. 2025;25(1):510.
16. Hjorth M, Dandu N, Mellergård J. Treatment effects of fingolimod in multiple sclerosis: Selective changes in peripheral blood lymphocyte subsets. PLoS One. 2020;15(2):e0228380.
17. Fissolo N, Calvo-Barreiro L, Eixarch H, Boschert U, Espejo C, Montalban X, et al. Immunomodulatory Effects Associated with Cladribine Treatment. Cells. 2021;10(12).
18. Jacobs BM, Ammoscato F, Giovannoni G, Baker D, Schmierer K. Cladribine: mechanisms and mysteries in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018;89(12):1266-71.
19. Stuve O, Soelberg Soerensen P, Leist T, Giovannoni G, Hyvert Y, Damian D, et al. Effects of cladribine tablets on lymphocyte subsets in patients with multiple sclerosis: an extended analysis of surface markers. Ther Adv Neurol Disord. 2019;12:1756286419854986.
20. Comi G, Cook S, Giovannoni G, Rieckmann P, Sørensen PS, Vermersch P, et al. Effect of cladribine tablets on lymphocyte reduction and repopulation dynamics in patients with relapsing multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord. 2019;29:168-74.
21. Deeks ED. Cladribine Tablets: A Review in Relapsing MS. CNS Drugs. 2018;32(8):785-96.
22. Rolfes L, Pfeuffer S, Huntemann N, Schmidt M, Su C, Skuljec J, et al. Immunological consequences of cladribine treatment in multiple sclerosis: A real-world study. Mult Scler Relat Disord. 2022;64:103931.
23. Cook S, Vermersch P, Comi G, Giovannoni G, Rammohan K, Rieckmann P, et al. Safety and tolerability of cladribine tablets in multiple sclerosis: the CLARITY (CLAdRIbine Tablets treating multiple sclerosis orallY) study. Mult Scler. 2011;17(5):578-93.
24. Leist TP, Comi G, Cree BA, Coyle PK, Freedman MS, Hartung HP, et al. Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial. Lancet Neurol. 2014;13(3):257-67.
25. Cao S, Tao Q, Wang J, Zhang Q, Dong Y. Cladribine, cytarabine, and filgrastim based regimen in relapsed or refractory acute myeloid leukemia: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2023;102(44):e34949.
26. Steurer M, Pall G, Richards S, Schwarzer G, Bohlius J, Greil R. Purine antagonists for chronic lymphocytic leukaemia. Cochrane Database Syst Rev. 2006;2006(3):Cd004270.
27. Juliusson G, Lenkei R, Tjønnfjord G, Heldal D, Liliemark J. Neutropenic fever following cladribine therapy for symptomatic hairy-cell leukemia: predictive factors and effects of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. Ann Oncol. 1995;6(4):371-5.

28. Nabizadeh F, Mohamadi M, Rahmani S, Rajabi R, Afrashteh F, Najdaghi S, et al. Safety and efficacy of cladribine in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. Neurol Sci. 2023;44(9):3045-57.
29. Siddiqui MK, Khurana IS, Budhia S, Hettle R, Harty G, Wong SL. Systematic literature review and network meta-analysis of cladribine tablets versus alternative disease-modifying treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis. Curr Med Res Opin. 2018;34(8):1361-71.
30. Albanese A, Sormani MP, Gattorno G, Schiavetti I. COVID-19 severity among patients with multiple sclerosis treated with cladribine: A systematic review and meta-analysis. Mult Scler Relat Disord. 2022;68:104156.
31. Rubnitz JE, Crews KR, Pounds S, Yang S, Campana D, Gandhi VV, et al. Combination of cladribine and cytarabine is effective for childhood acute myeloid leukemia: results of the St Jude AML97 trial. Leukemia. 2009;23(8):1410-6.
32. Pan Q, Li J. Efficacy and safety of cladribine addition to induction treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. Hematology. 2021;26(1):577-87.
33. Saraceno L, Pirro F, Stigliano R, Agostoni EC, Protti A. Acute idiosyncratic liver injury after Cladribine treatment for multiple sclerosis: first case report and review on associated hepatic disorders. Mult Scler. 2022;28(13):2142-5.
34. Leist T, Cook S, Comi G, Montalban X, Giovannoni G, Nolting A, et al. Long-term safety data from the cladribine tablets clinical development program in multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord. 2020;46:102572.
35. Busuttil DP, Chasty RC, Fraser M, Copplestone JA, Prentice AG. Delayed reactivation of hepatitis B infection after cladribine. Lancet. 1996;348(9020):129.
36. Clavelou P, Castelnovo G, Pourcher V, De Sèze J, Vermersch P, Ben-Amor AF, et al. Expert Narrative Review of the Safety of Cladribine Tablets for the Management of Relapsing Multiple Sclerosis. Neurol Ther. 2023;12(5):1457-76.
37. Pakpoor J, Disanto G, Altmann DR, Pavitt S, Turner BP, Marta M, et al. No evidence for higher risk of cancer in patients with multiple sclerosis taking cladribine. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2015;2(6):e158.
38. Butzkueven H, Hillert J, Soilu-Hänninen M, Ziemssen T, Kuhle J, Wergeland S, et al. The CLARION study: first report on safety findings in patients newly initiating treatment with cladribine tablets or fingolimod for multiple sclerosis. Curr Med Res Opin. 2023;39(10):1367-74.
39. Adamec I, Brecl Jakob G, Rajda C, Drulović J, Radulović L, Bašić Kes V, et al. Cladribine tablets in people with relapsing multiple sclerosis: A real-world multicentric study from southeast European MS centers. J Neuroimmunol. 2023;382:578164.
40. Cheson BD, Vena DA, Barrett J, Freidlin B. Second malignancies as a consequence of nucleoside analog therapy for chronic lymphoid leukemias. J Clin Oncol. 1999;17(8):2454-60.
41. Kurt B, Flynn P, Shenep JL, Pounds S, Lensing S, Ribeiro RC, et al. Prophylactic antibiotics reduce morbidity due to septicemia during intensive treatment for pediatric acute myeloid leukemia. Cancer. 2008;113(2):376-82.

KLOFARABİN

Merve ÖZKAN [1]

GİRİŞ

Klofarabin, özellikle pediatrik ve tekrarlayan/dirençli vakalarda akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisinde kullanılan bir pürin nükleozit analoğudur. İkinci nesil pürin nükleozit analoğu olarak sınıflandırılan sentetik bir antineoplastik ajandır. Sitotoksik etkinliği ve metabolik stabiliteyi artırmak amacıyla fludarabin ve kladribin gibi birinci nesil nükleozit analoglarının yapısal özelliklerinden faydalanılarak tasarlanmıştır(1,2). Klinik olarak özellikle tekrarlayan veya dirençli juvenil akut lenfoblastik lösemi tedavisinde kullanılır(3,4). Klofarabin; DNA polimeraz α'yı inhibe ederek DNA sentezini engeller, ribonükleotid redüktazı inhibe ederek deoksiribonükleotid seviyelerini düşürür, mitokondriyal membran geçirgenliğini değiştirerek sitokrom C salınımını kolaylaştırır ve apoptozu tetikler(3,5).

MOLEKÜL

Klofarabin, özellikle pediatrik ve tekrarlayan/dirençli ALL tedavisinde kullanılan bir pürin nükleozit analoğudur. İkinci nesil pürin nükleozit analoğu olarak sınıflandırılan sentetik bir antineoplastik ajandır. Nükleozit analoglarının tarihi, 1950'lerin sonlarında sitozin arabinozitin (sitarabin, AraC) sentezlenmesi ve daha sonra akut miyeloid lösemi (AML) tedavisinde temel bir bileşen olarak kabul edilmesiyle başlar(6). AraC tek başına etkisiz kalmıştır, ancak antrasiklinler gibi topoizomeraz ile etkileşen ilaçlarla birlikte kullanıldığında AML hastalarında yüksek oranda remisyon elde edilebilmektedir(7). AraC'nin kanıtlanmış etkinliği, örneğin 9-2-D-arabinofuranosiladenin (araA) dahil olmak üzere ek arabinosilpurin analoglarının geliştirilmesine yol açmıştır. AraA'nın klinik etkinliğinin, adenozin deaminaz (ADA) yoluyla hızlı deaminasyonu nedeniyle sınırlı olduğu gözlemlenmiştir(8). Daha sonra ADA'ya dirençli halojenli arabinosil türevleri, örneğin 2-fluoro-9-β-arabinofuranosiladenin (fludarabin), geliştirildi(9). Daha sonra, fludarabinin çözünmezliği nedeniyle, endojen fosfatazlar tarafından fludarabine dönüştürülmesi için 5'-monofosfat türevi (fludarabin monofosfat) geliştirilmiştir(10). 1970'lerin başlarında, halojenli analogların lösemiye karşı etkili olduğunun fark edilmesi, 2-klordeoksiadenozin (kladribin, CdA) sentezini tetikledi(11). Ancak kladribinin asidik mide ortamındaki kararsızlığı ve enzimatik bozunmaya yatkınlığı nedeniyle oral biyoyararlanımını kısmen azdır(12,13).

1990'larda, erken dönem nükleozit analoglarının yukarıda belirtilen eksikliklerini gidermek amacıyla, kladribinin 2'-arabino-fluoro türevi olan yeni nesil bir deoksiadenozin analoğu olan klofarabin (2-kloro-2'-arabino-fluoro-2'-deoksiadenozin, CAFdA, Cl-F-ara-A) geliştirildi(14). Kladribin ve fludarabin'e benzer şekilde, klofarabin hem lenfositlere hem de hızla bölünen hücrelere karşı sitotoksik etki gösterir. Ayrıca, fosforilitik parçalanmaya karşı direnç gösterir ve asidik koşullar altında stabilitesini korur(3). Sitotoksik etkinliği ve metabolik stabiliteyi artırmak amacıyla fludarabin ve kladribin gibi birinci nesil nükleozit analoglarının yapısal özelliklerinden fayda-

[1] Uzm. Dr., Burdur Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, drmerveozkan88@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-2202-5159

DOI: 10.37609/akya.4400.c21619

etkileri nedeniyle titiz hasta seçimi ve dikkatli izleme gerektirir. Klofarabin etkili bir antineoplastik ilaçtır; ancak çeşitli yan etkilerle de ilişkilidir. Klofarabin uygulaması sırasında etkili yan etki kontrolü sağlamak için rutin hematolojik ve biyokimyasal değerlendirmelerin yapılması, enfeksiyon profilaksisinin uygulanması, erken toksisite tespitinin kolaylaştırılması ve gerektiğinde doz ayarlaması veya tedavinin sonlandırılmasının düşünülmesi zorunludur(28). Çok disiplinli bir yaklaşımın uygulanması, sürekli izleme ve rasyonel ilaç kullanım ilkeleri ile tedavi etkinliği artırılır ve toksisite azaltılır(30). Sonuç olarak, hastaların hematolojik ve biyokimyasal belirteçleri tedavi boyunca titizlikle takip edilmelidir(32).

KAYNAKLAR

1. Pui, C.-H., Jeha, S. & Kirkpatrick, P. Clofarabine. *Nat. Rev. Drug Discov.* **4**, 369–370 (2005).
2. Bonate, P. L. *et al.* Discovery and development of clofarabine: a nucleoside analogue for treating cancer. *Nat. Rev. Drug Discov.* **5**, 855–863 (2006).
3. Zhenchuk, A., Lotfi, K., Juliusson, G. & Albertioni, F. Mechanisms of anti-cancer action and pharmacology of clofarabine. *Biochem. Pharmacol.* **78**, 1351–1359 (2009).
4. ozkan, merve. Berlin-Frankfurt-Munster (BFM) versus Hyperfractionated Cyclophosphamide, Vincristine, Doxorubicin, Dexamethasone (Hyper-CVAD) chemotherapy regimens in Adult T-Cell ALL and Adolescent and Young Adult (AYA) Patients. *Eurasian Journal of Medical Advances* https://doi.org/10.14744/ejma.2022.70299 (2022) doi:10.14744/ejma.2022.70299.
5. Jeha, S. *et al.* Phase II Study of Clofarabine in Pediatric Patients With Refractory or Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology* **24**, 1917–1923 (2006).
6. Gale, R. & Cline, MartinJ. HIGH REMISSION-INDUCTION RATE IN ACUTE MYELOID LEUKÆMIA. *The Lancet* **309**, 497–499 (1977).
7. LePAGE, G. A., KHALIQ, A. & GOTTLIEB, J. A. STUDIES OF 9-β-D-ARABINOFURANOSYLADENINE IN MAN. *Drug Metabolism and Disposition* **1**, 756–759 (1973).
8. Struck, R. F. *et al.* Identification of metabolites of 9-β-d-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine, an antitumor and antiviral agent. *Biochem. Pharmacol.* **31**, 1975–1978 (1982).
9. Lindemalm, S., Liliemark, J., Juliusson, G., Larsson, R. & Albertioni, F. Cytotoxicity and pharmacokinetics of cladribine metabolite, 2-chloroadenine in patients with leukemia. *Cancer Lett.* **210**, 171–177 (2004).
10. Reichelova, V., Liliemark, J. & Albertioni, F. Liquid chromatographic study of acid stability of 2-chloro-2′-arabino-fluoro-2′-deoxyadenosine, 2-chloro-2′-deoxyadenosine and related analogues. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **13**, 711–714 (1995).
11. King, K. M. *et al.* A Comparison of the Transportability, and Its Role in Cytotoxicity, of Clofarabine, Cladribine, and Fludarabine by Recombinant Human Nucleoside Transporters Produced in Three Model Expression Systems. *Mol. Pharmacol.* **69**, 346–353 (2006).
12. Fyrberg, A., Albertioni, F. & Lotfi, K. Cell cycle effect on the activity of deoxynucleoside analogue metabolising enzymes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **357**, 847–853 (2007).
13. Sjöberg, A. H., Wang, L. & Eriksson, S. Substrate Specificity of Human Recombinant Mitochondrial Deoxyguanosine Kinase with Cytostatic and Antiviral Purine and Pyrimidine Analogs. *Mol. Pharmacol.* **53**, 270–273 (1998).
14. Parker, W. B. *et al.* Comparison of the Mechanism of Cytotoxicity of 2-Chloro-9-(2-deoxy-2-fluoro-β-d-arabinofuranosyl) adenine, 2-Chloro-9-(2-deoxy-2-fluoro-β-d-ribofuranosyl) adenine, and 2-Chloro-9-(2-deoxy-2,2-difluoro-β-d-ribofuranosyl)adenine in CEM Cells. *Mol. Pharmacol.* **55**, 515–520 (1999).
15. NA; Clofarabine. *Drugs in R & D* **5**, 213–217 (2004).
16. Pui, C.-H., Jeha, S. & Kirkpatrick, P. Clofarabine. *Nat. Rev. Drug Discov.* **4**, 369–370 (2005).
17. Montgomery, J. A., Shortnacy-Fowler, A. T., Clayton, S. D., Riordan, J. M. & Secrist, J. A. Synthesis and biological activity of 2'-fluoro-2-halo derivatives of 9-.beta.-D-arabinofuranosyladenine. *J. Med. Chem.* **35**, 397–401 (1992).
18. Bonate, P. L. *et al.* Discovery and development of clofarabine: a nucleoside analogue for treating cancer. *Nat. Rev. Drug Discov.* **5**, 855–863 (2006).
19. Kantarjian, H. *et al.* Phase 2 clinical and pharmacologic study of clofarabine in patients with refractory or relapsed acute leukemia. *Blood* **102**, 2379–2386 (2003).
20. Faderl, S. *et al.* A randomized study of clofarabine versus clofarabine plus low-dose cytarabine as front-line therapy for patients aged 60 years and older with acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome. *Blood* **112**, 1638–1645 (2008).
21. Jeha, S. *et al.* Patient-Level Meta-analysis of Clofarabine in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Adv. Ther.* **40**, 5447–5463 (2023).
22. Gutmann, M. *et al.* Clofarabine Has a Superior Therapeutic Window as compared to Gemcitabine in Preclinical Bladder Cancer Models. *Eur. Urol. Oncol.* **7**, 1166–1170 (2024).
23. Aronson, S., Tang, V., Cios, K., Pittman, M. & Çeliker, M. Y. Clofarabine monotherapy in refractory multisystem LCH with gastrointestinal involvement. *Pediatr. Hematol. Oncol.* **42**, 389–394 (2025).
24. Parekh, D. *et al.* Clofarabine monotherapy in aggressive, relapsed and refractory Langerhans cell histiocytosis. *Br. J. Haematol.* **204**, 1888–1893 (2024).
25. Galmarini, C., Mackey, J. & Dumontet, C. Nucleoside analogues: mechanisms of drug resistance and reversal strategies. *Leukemia* **15**, 875–890 (2001).
26. Thirumaran, R., Prendergast, G. C. & Gilman, P. B. Cytotoxic Chemotherapy in Clinical Treatment of Cancer. in *Cancer Immunotherapy* 101–116 (Elsevier, 2007). doi:10.1016/B978-012372551-6/50071-7.
27. Lukose, L. *et al.* Purine antimetabolites associated *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **32**, 1244–1251 (2023).
28. UpToDate. Clofarabine: Drug information and adverse effects.
29. European Medicines Agency (EMA). Clofarabine: Summary of Product Characteristics.
30. Kantarjian, H. M., Jeha, S., Gandhi, V., Wess, M. & Faderl, S. Clofarabine: Past, present, and future. *Leuk. Lymphoma* **48**, 1922–1930 (2007).
31. Hochberg, J. *et al.* Mitoxantrone in combination with clofarabine (MITCL) in children, adolescents and young adults with relapsed/refractory acute leukaemia: final results of a phase I/II trial. *EClinicalMedicine* **83**, 103211 (2025).
32. Pui, C.-H. & Jeha, S. New therapeutic strategies for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia. *Nat. Rev. Drug Discov.* **6**, 149–165 (2007).

TRİFLURİDİN/TİPİRASİL (TAS-102)

Murat GÜNALTILI [1]

MOLEKÜL

Trifluridin/tipirasil (TAS-102), daha önce standart tedavilerle tedavi edilmiş metastatik kolorektal kanser (mKRK) ve metastatik mide/gastroözofageal bileşke (mGC/GEJC) adenokarsinomlarında kullanılan, oral yoldan uygulanan sitotoksik bir kemoterapi ajanıdır (1-3). Klinik literatürde TAS-102 olarak da adlandırılan bu kombinasyon, iki aktif bileşenin 1:0,5 molar oranında sabit doz kombinasyonundan oluşur: timidin bazlı bir nükleozid analoğu olan trifluridin ve trifluridinin yıkımını inhibe eden bir timidinfosforilaz inhibitörü olan tipirasil hidroklorür (4, 5).

TAS-102, özellikle floropirimidinler, oksaliplatin ve irinotekan gibi standart ajanlara direnç gelişmiş veya bu tedavileri tolere edemeyen hasta popülasyonunda sağkalım avantajı göstermesi nedeniyle klinik kullanım alanı bulmuştur. Oral uygulanabilirliği ve kendine özgü etki mekanizması sayesinde, ileri basamak tedavi seçenekleri arasında önemli bir yer edinmiştir (6, 7).

ETKİ MEKANİZMASI

TAS-102'nin antitümör etkinliği, trifluridinin doğrudan sitotoksik etkisi ile tipirasilin farmakokinetik modülatör rolünün sinerjik birleşimine dayanır. Bu mekanizma, klasik floropirimidinlerden farklı ve tamamlayıcı özellikler taşır (8).

Trifluridin, kombinasyonun temel antitümör bileşenidir. Hücre içine alındıktan sonra timidin kinaz-1 (TK1) enzimi aracılığıyla aktif metaboliti olan trifluridin trifosfata (FTD-TP) fosforillenir. Oluşan FTD-TP, DNA sentezi sırasında timidin nükleotidinin yerine geçerek doğrudan tümör hücresinin DNA zincirine entegre olur. DNA yapısına katılan trifluridin, DNA replikasyonunun bozulmasına, DNA kararsızlığına ve tek ya da çift zincirli DNA kırıklarının oluşumuna yol açar. Bu hasar, hücre döngüsünün durdurulması ve sonuçta tümör hücresinde apoptoz ile sonuçlanan sitotoksik etkiyi tetikler (9, 10).

Klasik floropirimidinler (örneğin 5-florourasil), antitümör etkilerini esas olarak timidilat sentaz (TS) inhibisyonu yoluyla gösterir. Trifluridin de TS üzerinde sınırlı inhibitör etkiye sahip olmakla birlikte, esas sitotoksik etkisini DNA'ya doğrudan inkorporasyon yoluyla gösterir. Bu farklı etki yolu sayesinde TAS-102, 5-FU bazlı tedavilere direnç gelişmiş tümör hücrelerinde dahi etkinliğini sürdürebilmektedir (11, 12).

Trifluridin, yaklaşık 60 yıl önce geliştirilmiş olsa da, tek başına uygulandığında karaciğer ve gastrointestinal dokularda bulunan timidinfosforilaz (TP) enzimi tarafından hızla metabolize edilerek inaktive edilir. Tipirasil, bu enzimi güçlü şekilde inhibe ederek trifluridinin yıkımını engeller ve böylece sistemik biyoyararlanımını, plazma konsantrasyonunu ve antitümör etkinliğini anlamlı biçimde artırır. Böylelikle Trifluridin'in Tipirasil ile kombinasyonu ilacın plazma seviyelerinin korunmasını ve kabul edilebilir bir toksisite profiliyle uygulanmasını mümkün kılmıştır (13-15). Tipirasilin ayrıca preklinik çalışmalarda potansiyel antianjiyojenik özellikler gösterebileceği öne

[1] Dr., İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Onkoloji BD., murat.gunaltili@iuc.edu.tr, ORCID iD: 0000-0001-6116-3936

DOI: 10.37609/akya.4400.c21620

önlemek veya sekonder profilaksi amacıyla G-CSF kullanımı bildirilmiştir. Özellikle febril nötropeni öyküsü olan, ileri yaşta veya uzamış grade 4 nötropeni gelişen hastalarda G-CSF desteği bireysel olarak değerlendirilebilir (6, 7, 18, 25, 28).

TAS-102, orta–yüksek derecede emetojenik potansiyele sahip bir ajan olarak kabul edilir. Bu nedenle, özellikle bulantı öyküsü olan hastalarda profilaktik veya erken dönemde antiemetik kullanımı tolerabiliteyi artırmaktadır. Klinik pratikte çoğu hastada gerektiğinde kullanılan metoklopramid veya standart antiemetik rejimler (setron grubu) yeterli olmaktadır.

Diyare genellikle destekleyici tedavilere yanıt vermektedir. grade 3 diyare gelişen ancak standart anti-diyareik tedavi ile kontrol altına alınabilen hastalarda zorunlu doz azaltımı gerekmeyebilir. Buna karşın, persistan veya kontrol altına alınamayan diyare varlığında tedaviye ara verilmesi ve semptomlar geriledikten sonra azaltılmış dozla devam edilmesi önerilir. Grade 3–4 non-hematolojik toksisite gelişmesi durumunda tedaviye geçici olarak ara verilmeli; toksisite grade ≤1 düzeyine geriledikten sonra, önceki doza kıyasla 5 mg/m²/doz azaltım yapılarak tedaviye yeniden başlanmalıdır. Ancak antiemetik tedavi ile kontrol altına alınabilen grade 3 bulantı ve/veya kusma ile anti-diyareik tedaviye yanıt veren grade 3 diyare durumlarında doz azaltımı gerekmemektedir (6, 7, 18, 25).

TAS-102'nin bevacizumab ile kombinasyonu, monoterapiye kıyasla özellikle grade 3–4 nötropeni ve hipertansiyon insidansında artış ile ilişkilidir. Ancak faz 3 veriler, bu kombinasyonun febril nötropeni riskinde anlamlı bir artışa yol açmadığını göstermektedir. Kombinasyon tedavisi uygulanan hastalarda hematolojik parametrelerin daha yakın izlenmesi ve bevacizumab ile ilişkili hipertansiyon, proteinüri ve tromboembolik olaylar açısından standart anti-VEGF izlem prensiplerinin uygulanması önerilir (18).

Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 30–59 ml/dk) başlangıç dozunda rutin bir değişiklik gerekmez; ancak bu hasta grubunda hematolojik toksisite riski daha yüksek olduğundan daha yakın izlem önerilir. Kreatinin klerensi 15–29 ml/dk olan hastalarda ise başlangıç dozunun 20 mg/m²'ye düşürülmesi önerilmektedir. Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemekle birlikte, orta–şiddetli karaciğer yetmezliği (total bilirubin >1,5 × ULN) bulunan hastalarda TAS-102 tedavisine başlanması önerilmemektedir (24, 27).

KAYNAKLAR

1. Emura T, Suzuki N, Yamaguchi M, Ohshimo H, Fukushima M. A novel combination antimetabolite, TAS-102, exhibits antitumor activity in FU-resistant human cancer cells through a mechanism involving FTD incorporation in DNA. *Int J Oncol*. 2004;25(3):571-578.
2. Smyth EC, Verheij M, Allum W, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl 5):v38-v49. doi:10.1093/annonc/mdw350
3. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2016;27(8):1386-1422. doi:10.1093/annonc/mdw235
4. Lenz HJ, Stintzing S, Loupakis F. TAS-102, a novel antitumor agent: a review of the mechanism of action. *Cancer Treat Rev*. 2015;41(9):777-783. doi:10.1016/j.ctrv.2015.06.001
5. Chen J, Han M, Saif MW. TAS-102 an Emerging Oral Fluoropyrimidine. *Anticancer Res*. 2016;36(1):21-26.
6. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(20):1909-1919. doi:10.1056/NEJMoa1414325
7. Shitara K, Doi T, Dvorkin M, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(11):1437-1448. doi:10.1016/S1470-2045(18)30739-3
8. Peters GJ, Bijnsdorp IV. TAS-102: more than an antimetabolite. *Lancet Oncol*. 2012;13(12):e518-e519. doi:10.1016/S1470-2045(12)70426-6
9. Fukushima M, Suzuki N, Emura T, et al. Structure and activity of specific inhibitors of thymidine phosphorylase to potentiate the function of antitumor 2'-deoxyribonucleosides. *Biochem Pharmacol*. 2000;59(10):1227-1236. doi:10.1016/s0006-2952(00)00253-7
10. Tanaka N, Sakamoto K, Okabe H, et al. Repeated oral dosing of TAS-102 confers high trifluridine incorporation into DNA and sustained antitumor activity in mouse models. *Oncol Rep*. 2014;32(6):2319-2326. doi:10.3892/or.2014.3487
11. Murakami Y, Kazuno H, Emura T, Tsujimoto H, Suzuki N, Fukushima M. Different mechanisms of acquired resistance to fluorinated pyrimidines in human colorectal cancer cells. *Int J Oncol*. 2000;17(2):277-283. doi:10.3892/ijo.17.2.277
12. Emura T, Murakami Y, Nakagawa F, Fukushima M, Kitazato K. A novel antimetabolite, TAS-102 retains its effect on FU-related resistant cancer cells. *Int J Mol Med*. 2004;13(4):545-549.
13. Heıdelberger C, Anderson Sw. Fluorınated Pyrımıdınes. Xxı. The Tumor-Inhıbıtory Actıvıty Of 5-Trıfluoromethyl-2'-Deoxyurıdıne. *Cancer Res*. 1964;24:1979-1985.
14. Lee JJ, Chu E. Adherence, Dosing, and Managing Toxicities With Trifluridine/Tipiracil (TAS-102). *Clin Colorectal Cancer*. 2017;16(2):85-92. doi:10.1016/j.clcc.2017.01.003
15. Chan BM, Hochster HS, Lenz HJ. The safety and efficacy of trifluridine-tipiracil for metastatic colorectal cancer: A pharmacy perspective. *Am J Health Syst Pharm*. 2019;76(6):339-348. doi:10.1093/ajhp/zxy006
16. Schouten JF, Willems J, Sanders SJWJ, Creemers GJ, Deenen MJ. Standard-Dose Trifluridine/Tipiracil as Safe Treatment

Alternative in Metastatic Colorectal Cancer Patients With DPD Deficiency. *Clin Colorectal Cancer*. 2021;20(4):359-363. doi:10.1016/j.clcc.2021.09.004

17. Xu J, Kim TW, Shen L, et al. Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial of Trifluridine/Tipiracil (TAS-102) Monotherapy in Asian Patients With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: The TERRA Study. *J Clin Oncol*. 2018;36(4):350-358. doi:10.1200/JCO.2017.74.3245
18. Prager GW, Taieb J, Fakih M, et al. Trifluridine-Tipiracil and Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2023;388(18):1657-1667. doi:10.1056/NEJMoa2214963
19. Kuboki Y, Terazawa T, Masuishi T, et al. Trifluridine/tipiracil+bevacizumab (BEV) vs. fluoropyrimidine-irinotecan+BEV as second-line therapy for metastatic colorectal cancer: a randomised noninferiority trial. *Br J Cancer*. 2023;128(10):1897-1905. doi:10.1038/s41416-023-02212-2
20. Napolitano S, Ciardiello D, De Falco V, et al. Panitumumab plus trifluridine/tipiracil as anti-EGFR rechallenge therapy in patients with refractory RAS wild-type metastatic colorectal cancer: Overall survival and subgroup analysis of the randomized phase II VELO trial. *Int J Cancer*. 2023;153(8):1520-1528. doi:10.1002/ijc.34632
21. Van Cutsem E, Danielewicz I, Saunders MP, et al. Trifluridine/tipiracil plus bevacizumab in patients with untreated metastatic colorectal cancer ineligible for intensive therapy: the randomized TASCO1 study. *Ann Oncol*. 2020;31(9):1160-1168. doi:10.1016/j.annonc.2020.05.024
22. Baeksgaard Jensen L, Yilmaz M, Nordsmark M, et al. TRIFLURIDINE/TIPIRACIL (FTD/TPI) with or without bevacizumab in previously treated patients with esophago-gastric adenocarcinoma, a randomised phase III trial. *EClinicalMedicine*. 2024;70:102521. Published 2024 Mar 8. doi:10.1016/j.eclinm.2024.102521
23. Guchelaar NAD, Mathijssen RHJ, de Boer M, et al. Trifluridine-tipiracil in previously treated patients with oestrogen receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer (BOOG 2019-01 TIBET trial): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *EClinicalMedicine*. 2025;80:103065. Published 2025 Jan 27. doi:10.1016/j.eclinm.2024.103065
24. Van Cutsem E, Hochster H, Shitara K, et al. Pooled safety analysis from phase III studies of trifluridine/tipiracil in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer and metastatic colorectal cancer. *ESMO Open*. 2022;7(6):100633. doi:10.1016/j.esmoop.2022.100633
25. Taieb J, Price T, Vidot L, Chevallier B, Wyrwicz L, Bachet JB. Safety and efficacy of trifluridine/tipiracil in previously treated metastatic colorectal cancer: final results from the phase IIIb single-arm PRECONNECT study by duration of therapy. *BMC Cancer*. 2023;23(1):94. Published 2023 Jan 27. doi:10.1186/s12885-022-10489-4
26. Shitara K, Doi T, Hosaka H, et al. Efficacy and safety of trifluridine/tipiracil in older and younger patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: subgroup analysis of a randomized phase 3 study (TAGS). *Gastric Cancer*. 2022;25(3):586-597. doi:10.1007/s10120-021-01271-9
27. UpToDate. Trifluridine and tipiracil: Drug information. Available at: https://www.uptodate.com/contents/trifluridine-and-tipiracil-drug-information. Accessed: January 2026.
28. Lonsurf (trifluridine and tipiracil) [prescribing information]. Princeton, NJ: Taiho Oncology; August 2023.

PENTOSTATİN

Nurbanu ORHAN [1]

PENTOSTATİN ETKİ MEKANİZMASI

Pentostatin (2'-deoksikoformisin), Streptomyces antibioticus bakterisinden izole edilen bir pürin nükleotid analogu antibiyotik grubudur. Pentostatin; pürin metabolizması için gerekli bir enzim olan adenozin deaminaz (ADA) reaksiyonundaki ara maddenin geçiş durumu analoğu olup, ADA'yı güçlü bir şekilde inhibe eder. ADA aktivitesi lenfoid sistem hücrelerinde yüksektir. T hücrelerinde B hücrelerine göre daha yüksek aktivite görülür ve T hücre malignitelerinde B hücre malignitelerine göre daha yüksek ADA aktivitesi gözlenir. Pentostatinin ADA'yı inhibe etmesi, hücre içi adenozin ve deoksiadenozin nükleotidlerinin birikmesine yol açar. Biriken deoksiadenosin daha sonra **deoksiadenosin trifosfata (dATP)** dönüşür. Bu da ribonükleotid redüktaz (RNR)'ı inhibe ederek, DNA sentezini bloke edebilir. Deoksinükleotid dengesizliği oluşur, DNA replikasyonu ve onarımı bozulur. Lenfositlerde tek zincirli DNA kırıkları birikir. DNA hasarının birikmesi, lenfosit hücrelerinde apoptotik sinyal kaskadını tetikleyebilir. Deoksiadenozin ayrıca *S -adenozil homosistein hidrolazı da inaktive eder. Ortaya çıkan S* -adenozil homosistein birikimi, lenfositler için özellikle toksiktir ve CD26+ lenfositleri seçici olarak azaltabilir.

Pentostatin ayrıca RNA sentezini de inhibe edebilir, DNA'ya yanlış şekilde trifosfat türevleri dahil edilerek zincir kırılmasına neden olabilir. Sitotoksisitenin kesin mekanizması bilinmemekle birlikte, pürin nükleotid havuzlarındaki dengesizliğin, hairy cell lösemi ve T hücreli lenfomalarda antineoplastik etkisinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu mekanizmalar, pentostatinin terapötik etkinliğinin temelini oluşturmakla birlikte, aynı zamanda ilaca bağlı immünsüpresyon ve hematolojik toksisitenin de ana nedenidir (1,2,3,4,8).

Pentostatin ortalama yarı ömrü *5,7* saattir. Önerilen doz, iki haftada bir, 4 mg/m² hızlı intravenöz enjeksiyon veya ≤30 dakika süreyle infüzyon yoluyla uygulanması şeklindedir. İlaç neredeyse tamamen böbrek yoluyla atılır. Kreatinin klerensi (CrCl) düşüklüğü ile ölçülen böbrek yetmezliği olan hastalarda dozun uygun olarak azaltılması önerilir (2,4,5,8).

Pentostatin, kıllı hücreli lösemide tam remisyon (%58) ve kısmi yanıt (%28) sağlama konusunda etkilidir. Ancak büyük ölçüde yerini kladribine almıştır. Toksik belirtiler arasında miyelosüpresyon, gastrointestinal semptomlar, deri döküntüleri ve anormal karaciğer fonksiyon testleri bulunur. Normal T hücrelerinde azalma meydana gelir ve nötropenik ateş ve fırsatçı enfeksiyonlar ortaya çıkabilir. İmmünosupresyon, ilacın kesilmesinden sonra birkaç yıl boyunca devam edebilir. Yüksek dozlarda (10 mg/m²) ciddi böbrek ve nörolojik komplikasyonlar görülür. Pentostatin, fludarabin fosfat ile birlikte kullanıldığında ciddi hatta ölümcül pulmoner toksisiteye yol açabilir.

Tam remisyon elde etmek için gereken toplam doz sayısı 4 ile 15 arasında değişmektedir. Miyelosupres-

[1] Uzm. Dr., Bilecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, nurbanu_inci@hotmail.com, ORCID iD: 0009-0001-2064-4087

DOI: 10.37609/akya.4400.c21621

edilmelidir. Tedaviyle gelişen sitopeni durumunda, gerektiğinde doz geciktirme veya doz azaltımı yapılabilir. Şiddetli nötropeni gelişmesi durumunda büyüme faktörleri (ör. G-CSF) kullanılabilir. Riskli hastalarda tedaviye başlarken primer profilakside G-CSF kullanılabilir. Gereklilik halinde transfüzyon desteği (eritrosit ve/veya trombosit süspansiyonu) yapılabilir.

Enfeksiyon Profilaksisi

Pentostatin ilişkili immünsüpresyon, fırsatçı enfeksiyonlara yatkınlık oluşturur. Özellikle Pneumocystis jirovecii pneumonia ve herpes virüs reaktivasyonları önemlidir. Pentostatin alan hastalarda Pneumocystis jirovecii profilaksisi ve antiviral profilaksi önerilmektedir. Febril nötropeni durumunda geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine gecikmeden başlanmalıdır. Enfeksiyon riskini azaltmak için hastalara tedavi öncesi profilaktik antimikrobiyal tedavi (ör. Trimetoprim-sülfametoksazol), antiviral tedavi (ör. asiklovir) başlanabilir. Ateş gelişimi durumunda erken ampirik geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Hastalar enfeksiyon belirtileri açısından öncesinde mutlaka eğitilmelidir.

Renal ve Hepatik Toksisite Yönetimi

Pentostatin renal yolla elimine edildiğinden, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda toksisite riski artar. Hastaların mutlaka tedavi öncesi ve sırasında serum kreatinin ve karaciğer fonksiyon testleri izlenmelidir. Renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması yapılmalı, yeterli hidrasyon sağlanmalı ve nefrotoksik ilaçlardan kaçınılmalıdır.

Nörolojik ve Diğer Sistemik Yan Etkiler

Diğer yan etkiler nadir olmakla birlikte pentostatin ilişkili nörotoksisite (konfüzyon, nöropati) bildirilmiştir. Ayrıca bulantı, döküntü ve yorgunluk gibi non-spesifik semptomlar görülebilir. Bu durumların yönetiminde semptomatik tedaviler (antiemetikler, analjezikler) verilebilir. Ancak şiddetli nörolojik bulgularda tedavinin kesilmesi gerekebilir.

İlaç Etkileşimleri ve Kombinasyon Tedavileri

Pentostatin, diğer immünsüpresif ajanlarla birlikte kullanıldığında toksisitesi artırabilir. Özellikle fludarabin ile kombinasyon ciddi pulmoner toksisite ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle eş zamanlı alınan ilaçlar etkileşim açısından dikkatli değerlendirilmelidir ve klinik rehberlere uygun kombinasyonların tercih edilmedir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Pentostatin, özellikle kıllı hücreli lösemide etkili bir tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir. Literatür verileri, pentostatinin yüksek etkinliğine rağmen dikkatli izlem gerektiren bir ajan olduğunu göstermektedir. Yan etkilerin büyük bölümü öngörülebilir ve uygun destekleyici yaklaşımlar ile yönetilebilir niteliktedir. Ancak tedavi sürecinde multidisipliner yaklaşım, düzenli izlem ve kanıta dayalı yan etki yönetimi stratejileri büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Definition of pentostatin-NCI Dictionary-NCI
2. Goodman and Gilman Manual of Pharmacology and Therapeutics, Section VIII, Chemotherapy of Neoplastic Diseases, *chapter* 61, Cytotoxic Agents
3. Grever MR, et al. *New England Journal of Medicine.* Pentostatin (2′-deoxycoformycin) in the treatment of hairy cell leukemia. 1985;313(2):100–104.
4. Rosenberg JD, et al. *Seminars in Oncology.* Mechanism of action and clinical pharmacology of pentostatin. 1990;17(6 Suppl 8):3–10.
5. Hairy Cell Leukemia Treatment (PDQ®)- NCBI-NIH, NOV 25, 2020
6. Grever MR, et al. Best Practice Research Clinical Haematology. Pentostatin in the treatment of hairy-cell leukemia. 2003;16(1):91-99
7. Grever MR, et al. *J Clin Oncol.* Randomized comparison of pentostatin versus interferon alfa-2a in previously untreated patients with hairy cell leukemia: an intergroup study. 1995;13(4):974-982.
8. UpToDate®. **Hematologic Malignancies Panel.** Hairy cell leukemia: Treatment and prognosis.
9. SWOG Cancer Research Network. Home of the journal Oncology. New Long-Term Results of Pentostatin. 1998; 12(1).
10. Grever MR, et al. Blood. Long-term follow-up of remission duration, mortality, and second malignancies in hairy cell leukemia patients treated with pentostatin. 2000;96(9):2981-2986.
11. Maloisel F, et al. Leukemia. Long-term outcome with pentostatin treatment in hairy cell leukemia patients. A French retrospective study of 238 patients. 2003;17(1):45-51
12. Andritsos LA, et al. Haematologica. Reduced dose pentostatin for initial management of hairy cell leukemia patients who have active infection or risk of hemorrhage is safe and effective. 2015;100(1):18-20.
13. *Kraut EH, et al. J Clin Oncol. Immunosuppressive effects of pentostatin. 1990; 8(5):848–55.*

14. *Kraut EH, et al.* Leuk Lymphoma. Infectious complications in hairy cell leukemia. 2011;52 Suppl 2:50–2.
15. Johnston JB, et al. Semin Oncol. Long-term outcome following treatment of hairy cell leukemia with pentostatin (Nipent): a National Cancer Institute of Canada study. 2000;27(2):32-6.
16. Malspeis L, et al. Clinical pharmacokinetics of 2'-Deoxycoformycin. Cancer Treatment Symposia 2:7-15, 1984
17. Shanafelt TD, et al. Cancer Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society. Pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab regimen in older patients with chronic lymphocytic leukemia. 2007;109(11):2291-2298
18. Onclive Team. Treatment of Hairy Cell Leukemia: Overview and First-Line Options. 2019;1(1)
19. Reynolds C, et al. Investigational New Drugs. A Phase III trial of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab vs. pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab in B-cell chronic lymphocytic leukemia. 2011;30:1232-1240.
20. Schroeder B, et al. Blood. Phase 2 trial of rituximab with either pentostatin or bendamustine for multiply relapsed or refractory hairy cell leukemia. 2026;147(7):725-738.
21. NCCN Guidelines: Hairy Cell Leukemia

RALTİTREKSED (RALTİTREXED)

Taliha GÜÇLÜ KANTAR [1]

MOLEKÜL VE FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

Raltitreksed, quinazolin türevi bir folat analoğudur. Hücre içine alındıktan sonra folat taşıyıcı sistemler aracılığıyla internalize olur ve hücre içinde poliglutamasyon ile aktif metabolitlere dönüştürülür (1). Poliglutamat türevleri, hem TS'ye bağlanma afinitesini artırır hem de hücre içi tutulumu uzatarak uzun süreli enzim inhibisyonu sağlar. Bu özellik, raltitreksedin kısa infüzyonla uygulanmasına karşın biyolojik etkisinin daha uzun sürmesini açıklayan temel mekanizmalardan biridir (1,2).

Farmasötik olarak raltitreksed, sulandırıldıktan sonra intravenöz infüzyonla uygulanacak şekilde hazırlanır. Uygulama öncesi doğru rekonstitüsyon ve uygun dilüsyon hacmi, damar içi irritasyon riskini azaltır. Klinik pratikte infüzyon süresinin kısa olması (yaklaşık 15 dakika), bazı merkezlerde avantaj sağlayabilir; ancak kısa uygulama süresi, toksisite riskinin düşük olduğu anlamına gelmemektedir (2).

ETKİ MEKANİZMASI VE HÜCRESEL ETKİLER

Raltitreksedin temel etki mekanizması TS enziminin selektif inhibisyonudur (3). TS, deoksiuridin monofosfatın (dUMP) deoksitimidin monofosfata (dTMP) dönüşümünü katalizler ve dTMP sentezi DNA replikasyonu için zorunludur. TS inhibisyonu ile "timidilat açlığı" gelişir; DNA sentezi ve tamir mekanizmaları bozulur ve hücre döngüsü özellikle S fazında durur (2). Bu süreç tek başına sitotoksisiteye yol açabileceği gibi, DNA hasarı birikimi ve apoptoz yanıtlarının tetiklenmesiyle hücre ölümünü artırır. Raltitreksed ile TS inhibisyonu, 5-FU'nun TS üzerindeki etkisine biyolojik olarak benzer bir sonlanım noktasına ulaşsa da, metabolizma ve toksisite belirleyicileri farklıdır. Bu fark ile klinikte bazı hastalarda fluoropirimidin toksisitesi nedeniyle tedavi sürdürülemezken raltitreksed ile kabul edilebilir bir tolerabilite elde edilebilir.

Farmakokinetik ve Farmakodinamik

Raltitreksed plazmada sınırlı dağılım hacmine sahip olmakla birlikte, dokularda (poliglutamat formları şeklinde) daha uzun süre kalabildiği bildirilmiştir. Eliminasyonun ana yolu renal yoldur (3,4). Bu nedenle renal fonksiyon, raltitreksed maruziyetini ve toksisite riskini belirleyen en kritik klinik değişkendir. Özellikle kreatinin klerensi 25–65 mL/dk aralığında olan hastalarda plazma klerensinde yaklaşık %50 azalma ve buna paralel toksisite artışı bildirilmiştir (5).

Hafif-orta derecede hepatik yetmezliğin plazma klerensine etkisi daha sınırlıdır, ancak eşlik eden komorbiditeler ve çoklu ilaç kullanımı nedeniyle bu grupta da yakın izlem önerilir (5). Farmakokinetik parametrelerin yaş ve cinsiyetten belirgin şekilde bağımsız olduğu bildirilmekle birlikte, yaşlı hastalar klinik olarak daha kırılgan olduğundan toksisiteye yatkınlık artabilir (5,6).

[1] Uzm. Dr., Denizli Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, talihaguclu@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-7836-4272

DOI: 10.37609/akya.4400.c21622

(göğüs ağrısı, dispne, çarpıntı) ve eşlik eden tedavilerin optimizasyonu sürdürülmelidir.

İZLEM STRATEJISI VE YÖNETİM ALGORİTMASI

Raltitreksed tedavisi planlanan hastada izlem stratejisi, ilacın farmakokinetik özellikleri ve toksisite profiliyle uyumlu olmalıdır. Pratik bir yaklaşım olarak kür öncesi gün veya kür günü tam kan sayımı, kreatinin/kreatinin klerensi, AST/ALT, bilirubin ve elektrolitler ve kür sonrası 7–10. gün klinik toksisite değerlendirmesi (ishal/mukozit/ateş) ve gerekirse tam kan sayımı; şiddetli ishal veya oral alım azalması gelişirseaynı gün değerlendirme, hidrasyon ve renal fonksiyon kontrolü önerilir. Bu algoritma, özellikle dehidratasyonun renal fonksiyonu bozarak toksisiteyi artırmasını önlemeyi hedefler (5, 6).

Klinisyen açısından kritik eşikler şunlardır: Kreatinin klerensinde anlamlı düşüş (özellikle 65 mL/dk altına gerileme), Grade 2 üzeri persistan ishal, ateş veya belirgin ağız içi lezyonlar. Bu durumlarda doz gecikmesi, bir sonraki kürde doz azaltımı ve aralık uzatımı düşünülmelidir. Tedaviyi sürdürebilmek için destek tedavisinin optimize edilmesi, doz azaltımına kıyasla bazı hastalarda daha etkili bir strateji olabilir; ancak güvenlik her zaman birinci öncelik olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Jackman, A. L., R. Kimbell, and H. E. R. Ford. "Combination of raltitrexed with other cytotoxic agents: rationale and preclinical observations." *European Journal of Cancer* 35 (1999): S3-S8.
2. Peters, G. J., et al. "Thymidylate synthase inhibition after administration of fluorouracil with or without leucovorin in colon cancer patients: implications for treatment with fluorouracil." *Journal of Clinical Oncology* 12.10 (1994): 2035-2042.
3. Gambacorta, Maria Antonietta, et al. "Chemoradiation with raltitrexed (Tomudex) in preoperative treatment of stage II-III resectable rectal cancer: a phase II study." *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 60.1 (2004): 130-138.
4. Thomas, R. J., M. Williams, and J. Garcia-Vargas. "Lessons learned from raltitrexed–quality assurance, patient education and intensive supportive drugs to optimise tolerability." *Clinical Oncology* 15.5 (2003): 227-232.
5. Matheson, Anna J., and Stuart Noble. "Management of colorectal cancer: defining the role of raltitrexed." *Disease Management and Health Outcomes* 9.5 (2001): 269-287.
6. Wilson, Kenneth S., and Suzanne C. Malfair Taylor. "Raltitrexed: optimism and reality." *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* 5.11 (2009): 1447-1454.
7. Cocconi, G., Cunningham, D., Van Cutsem, E., Francois, E., Gustavsson, B., Van Hazel, G.,... &Hietschold, S. M. (1998). Open, randomized, multicenter trial of raltitrexed versus fluorouracil plus high-dose leucovorin in patients with advanced colorectal cancer. Tomudex Colorectal Cancer Study Group. *Journal of clinical oncology*, *16*(9), 2943-2952.
8. Maughan, T. S., James, R. D., Kerr, D. J., Ledermann, J. A., McArdle, C., Seymour, M. T.,... & Stephens, R. J. (2002). Comparison of survival, palliation, and quality of life with three chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: a multicentrerandomised trial. *The Lancet*, *359*(9317), 1555-1563.
9. Kelly, C., Bhuva, N., Harrison, M., Buckley, A., & Saunders, M. (2013). Use of raltitrexed as an alternative to 5-fluorouracil and capecitabine in cancer patients with cardiac history. *European Journal of Cancer*, *49*(10), 2303-2310.
10. Van Cutsem, E., Cunningham, D., Maroun, J., Cervantes, A., &Glimelius, B. (2002). Raltitrexed: current clinical status and future directions. *Annals of oncology*, *13*(4), 513-522.
11. Ransom, D., Wilson, K., Fournier, M., Simes, R. J., Gebski, V., Yip, D.,... & Price, T. J. (2014). Final results of Australasian Gastrointestinal Trials Group ARCTIC study: an audit of raltitrexed for patients with cardiac toxicity induced by fluoropyrimidines. *Annals of oncology*, *25*(1), 117-121.
12. Feliu, J., Castañón, C., Salud, A., Mel, J. R., Escudero, P., Pelegrín, A.,... & González-Barón, M. (2005). Phase II randomised trial of raltitrexed–oxaliplatin vs raltitrexed–irinotecan as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *British journal of cancer*, *93*(11), 1230-1235.
13. Benson, A. B., Venook, A. P., Adam, M., Chang, G., Chen, Y. J., Ciombor, K. K.,... & Jones, F. (2024). Colon cancer, version 3.2024, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, *22*(2D).
14. Van Cutsem, E., Cervantes, A., Nordlinger, B., Arnold, D., & ESMO Guidelines Working Group. (2014). Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*, *25*, iii1-iii9.
15. Vu, T., & Spry, C. (2022). Raltitrexed in Patients WithDihydropyrimidine Dehydrogenase Deficiency. *Canadian Journal of Health Technologies*, *2*(11).

AZASİTİDİN

Kadriye BAŞKURT [1]

GİRİŞ

Azasitidin (5-azasitidin), ilk olarak 1964 yılında Çekoslovak Bilimler Akademisi'nde sentezlenen ve başlangıçta klasik bir sitotoksik ajan olarak geliştirilen pirimidin nükleozid analoğudur.(1) İlk dönemlerde klinik çalışmalarda yüksek dozlarda kullanılan azasitidin, tolere edilemeyen toksisitesi ve sınırlı etkinliği nedeniyle uzun süre rafa kaldırılmıştır. (1) Ancak 1980'lerde, düşük dozlarda uygulandığında DNA metilasyonunu inhibe ederek gen ekspresyonunu değiştirebildiğinin (epigenetik etki) keşfedilmesi, ilacın kaderini değiştirmiştir(3)

Kimyasal olarak, sitidin halkasının 5. pozisyonundaki karbon atomunun azot ile yer değiştirmesiyle oluşan bir yapıya sahiptir. Bu yapısal modifikasyon, ilacın hem DNA hem de RNA metabolizmasına entegre olabilmesini sağlar. Geleneksel kemoterapötiklerin aksine, azasitidinin temel amacı hücreleri doğrudan öldürmekten ziyade, susturulmuş tümör baskılayıcı genleri uyandırarak lösemik hücrelerin normal fonksiyonlarını yeniden kazanmasını veya programlı hücre ölümüne gitmesini sağlamaktır.

Klinik pratikteki en büyük kırılma noktası, MDS tedavisinde sağkalım avantajı gösteren ilk ilaç olduğunun kanıtlanmasıyla yaşanmıştır. Başlangıçta CALGB grubu tarafından yürütülen çalışmalar ve ardından dönüm noktası niteliğindeki AZA-001 çalışmasıyla birlikte azasitidin, yüksek riskli MDS hastalarında standart tedavi haline gelmiş ve yıllardır değişmeyen tedavi algoritmalarını kökten değiştirmiştir(4,5)

Günümüzde ise azasitidinin rolü MDS'nin ötesine geçerek AML tedavisine evrilmiştir. Özellikle yoğun indüksiyon kemoterapisine uygun olmayan yaşlı ve komorbiditesi yüksek AML hastalarında, BCL-2 inhibitörü venetoklaks ile kombinasyonu (VIALE-A çalışması), modern hematolojide yeni bir çağ açmıştır. (6) Ayrıca oral formülasyonunun (CC-486) geliştirilmesiyle birlikte, remisyondaki hastalarda "idame tedavisi" kavramını AML pratiğine sokan ilk ajan olma özelliğini kazanmıştır(7)

ETKİ MEKANİZMASI

Azasitidin, sitidin pirimitidin nükleozidinin bir analoğu olup DNMT inhibitörü olarak sınıflandırılan bir hipometile edici ajandır.(8) Bu ilacın antineoplastik aktivitesi iki temel mekanizma aracılığıyla gerçekleşir: (i) DNA metiltransferaz inhibitörü etkisi ile DNA'nın hipometile edilmesi ve (ii) kemoterapötik direkt sitotoksik etkisi.(9)

Aktif form olan 5-aza-2'-deoksitsidin trifosfat, DNA'ya bir sitozin analoğu olarak entegre olur ve sitokiyometrik olarak DNA metiltransferaza bağlanarak bu enzimi irreversibl olarak inhibe eder.(10) Bu kovalent bağlanma proteazom tarafından degrade edilmesine ve hücresel DNMT'nin tükenmesine yol açar. (8,11) DNMT'nin yokluğunda, CpG adacıkları hücre replikasyonu sırasında metilasyonunu kaybeder ve promotor metilasyonu ile sessize edilmiş tümör baskılayıcı genlerin, DNA tamir genlerinin ve mikroR-

[1] Uzm. Dr., Etlik Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, kadriyebaskurt@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-6091-730X

DOI: 10.37609/akya.4400.c21623

luslar arası toparlanma süresinin bireyselleştirilmesi sık kullanılan bir yaklaşım haline gelmiştir.(29,31) Bu yaklaşım, tedaviye bağlı toksisiteleri azaltırken aynı zamanda tedavi etkinliğinin korunmasına olanak sağlamaktadır. Ek olarak hematolojik yan etkilerin başlangıçta subklinik seyredebilmesi nedeniyle, hastaların sık aralıklarla tam kan sayımı ile monitörize edilmesi önerilmektedir.

GİS yan etkilerin yönetimi, özellikle CC-486 tedavisinin erken dönemlerinde büyük önem taşır. Tedavinin ilk sikluslarında bulantı, kusma ve diyare gibi GİS ilişkili yan etkiler sık görülebildiğinden, klinisyenlerin bu olasılığa karşı tetikte olması gerekir. Hasta eğitimi ve destekleyici yaklaşımlar, ilaç uyumunu artırmada kilit rol oynar.(21) Bulantı kontrolü için, özellikle ilk 2 tedavi siklusu boyunca profilaktik antiemetik (örneğin 5-HT3 antagonistleri) kullanımı standart olarak önerilmektedir.(21) Gerekli durumlarda tedaviye motilite düzenleyiciler veya antidiyareik ajanlar gibi semptomatik tedaviler eklenmelidir. Oral azasitidin kullanan hastalarda erken dönemde etkin semptom kontrolü sağlanması, tedaviye uyum ve süreklilik açısından belirleyici bir faktördür [21]. Bu nedenle erken dönemde proaktif semptom yönetimi, tedavi kesintilerinin önlenmesi açısından kritik öneme sahiptir.

Klinik pratikte önemli bir diğer husus, gelişen sitopenilerin hastalığın doğal seyri ile tedaviye bağlı toksisite arasında ayırt edilmesidir. Bu ayrım, tedavi devamlılığı ve doz modifikasyonu kararlarını doğrudan etkileyen kritik bir unsurdur.(31) Bu kapsamda yan etki yönetimi, multidisipliner yaklaşım ve yakın klinik izlem ile birlikte ele alınmalıdır.

SONUÇ

Azasitidin, pirimidin nükleozid analoğu yapısı ve hem DNA hem de RNA üzerindeki özgün epigenetik modülasyon etkisiyle miyeloid malignitelerin tedavisinde temel taşlardan biri olmayı sürdürmektedir.(4) AZA-001 çalışmasıyla yüksek riskli MDS'de sağkalım avantajı kanıtlanan ajan, günümüzde venetoklaks ile sağladığı sinerji sayesinde yoğun kemoterapiye uygun olmayan AML hastalarında standart tedavi yaklaşımını temsil etmektedir.(6) Parenteral ve oral formlarının biyoeşdeğer olmaması nedeniyle farklı klinik endikasyonlarda kullanılan azasitidin(7); yönetilebilir yan etki profili ve diğer hedefe yönelik tedavilerle kombinasyona uygun temel taş rolüyle, klinik açıdan değerli bir seçenek sunmaya devam etmektedir.(21,27)

KAYNAKLAR

1. Šorm F, Piskala A, Čihák A, Veselý J. 5-Azacytidine, a new, highly effective cancerostatic. *Experientia*. 1964;20(4):202-203.
2. VON HOFF DD, SLAVIK M, MUGGIA FM. 5-Azacytidine: a new anticancer drug with effectiveness in acute myelogenous leukemia. *Annals of Internal Medicine*. 1976;85(2):237-245.
3. Jones PA, Taylor SM. Cellular differentiation, cytidine analogs and DNA methylation. *Cell*. 1980;20(1):85-93.
4. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *The lancet oncology*. 2009;10(3):223-232.
5. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B. *Journal of Clinical oncology*. 2002;20(10):2429-2440.
6. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. *New England journal of medicine*. 2020;383(7):617-629.
7. Wei AH, Döhner H, Pocock C, et al. Oral azacitidine maintenance therapy for acute myeloid leukemia in first remission. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(26):2526-2537.
8. Hu C, Liu X, Zeng Y, Liu J, Wu F. DNA methyltransferase inhibitors combination therapy for the treatment of solid tumor: mechanism and clinical application. *Clinical Epigenetics*. 2021;13(1):166.
9. Nikolova D, Yordanov A, Radinov A. Azacitidine Treatment in Patients with Myelodysplastic Syndrome, Chronic Myelomonocytic Leukemia Type 2 and Acute Myeloid Leukemia According to their Cytogenetic Findings. *Acta Med Bulg*. 2021;48(3):19-25.
10. Alyamany R, Alnughmush A, Almutlaq M, Alyamany M, Alfayez M. Azacitidine induced lung injury: report and contemporary discussion on diagnosis and management. *Frontiers in Oncology*. 2024;14:1345492.
11. Derissen EJ, Beijnen JH. Intracellular pharmacokinetics of pyrimidine analogues used in oncology and the correlation with drug action. *Clinical pharmacokinetics*. 2020;59(12):1521-1550.
12. Cabezón M, Malinverni R, Bargay J, et al. Different methylation signatures at diagnosis in patients with high-risk myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia predict azacitidine response and longer survival. *Clinical epigenetics*. 2021;13(1):9.
13. Chiappinelli KB, Stone ML, Topper MJ, et al. Inhibiting DNA methylation causes an interferon response in cancer cells via endogenous retroviruses and recruits immune cells to the tumor microenvironment to sensitize to immune therapy. *Cancer Research*. 2016;76(14_Supplement):4019-4019.
14. Diesch J, Le Pannérer M-M, Winkler R, et al. Inhibition of CBP synergizes with the RNA-dependent mechanisms of Azacitidine by limiting protein synthesis. *Nature communications*. 2021;12(1):6060.
15. Aumer T, Gremmelmaier CB, Runtsch LS, et al. Comprehensive comparison between azacytidine and decitabine treatment in an acute myeloid leukemia cell line. *Clinical Epigene-*

tics. 2022;14(1):113.
16. Pollyea DA, Stevens BM, Jones CL, et al. Venetoclax with azacitidine disrupts energy metabolism and targets leukemia stem cells in patients with acute myeloid leukemia. *Nature medicine*. 2018;24(12):1859-1866.
17. Kaminskas E, Farrell AT, Wang Y-C, Sridhara R, Pazdur R. FDA drug approval summary: azacitidine (5-azacytidine, Vidaza™) for injectable suspension. *The oncologist*. 2005;10(3):176-182.
18. Bewersdorf JP, Stahl M, Zeidan AM. Are we witnessing the start of a therapeutic revolution in acute myeloid leukemia? *Leukemia & Lymphoma*. 2019;60(6):1354-1369.
19. Gurnari C, Xie Z, Zeidan AM. How I manage transplant ineligible patients with myelodysplastic neoplasms. *Clinical Hematology International*. 2023;5(1):8-20.
20. Witlox W, Grimm S, Howick J, et al. Oral Azacitidine for Maintenance Treatment of Acute Myeloid Leukaemia After Induction Therapy: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *PharmacoEconomics*. 2023;41(8):857-867.
21. Ravandi F, Roboz GJ, Wei AH, et al. Management of adverse events in patients with acute myeloid leukemia in remission receiving oral azacitidine: experience from the phase 3 randomized QUAZAR AML-001 trial. *Journal of Hematology & Oncology*. 2021;14(1):133.
22. Venditti A, Hou J-Z, Fenaux P, et al. Outcomes of patients treated with venetoclax plus azacitidine versus azacitidine alone stratified by advanced age and acute myeloid leukemia composite model: ACUTE MYELOID LEUKEMIA. *Leukemia*. 2025;39(11):2697-2707.
23. Samra B, Konopleva M, Isidori A, Daver N, DiNardo C. Venetoclax-based combinations in acute myeloid leukemia: current evidence and future directions. *Frontiers in oncology*. 2020;10:562558.
24. Pollyea DA, DiNardo CD, Arellano ML, et al. Impact of venetoclax and azacitidine in treatment-naïve patients with acute myeloid leukemia and IDH1/2 mutations. *Clinical Cancer Research*. 2022;28(13):2753-2761.
25. Ma J, Ge Z. Comparison between decitabine and azacitidine for patients with acute myeloid leukemia and higher-risk myelodysplastic syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Frontiers in pharmacology*. 2021;12:701690.
26. Oran B, de Lima M, Garcia-Manero G, et al. A phase 3 randomized study of 5-azacitidine maintenance vs observation after transplant in high-risk AML and MDS patients. *Blood advances*. 2020;4(21):5580-5588.
27. Rajakumaraswamy N, Gandhi M, Wei AH, et al. Real-world effectiveness of Azacitidine in treatment-naive patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2024;24(4):260-268. e2.
28. Donnette M, Hamimed M, Ciccolini J, et al. Cytidine deaminase activity predicts clinical outcome of azacitidine in real-world MDS patients. 2022;
29. Khrystolubova N, Bailey R, Orr R, Gordan L, Auger T. Defining appropriate quality performance metrics for pharmacies dispensing oral oncology therapies. *The American journal of managed care*. 2022;28(6 Spec No.):SP316-SP323.
30. Gutman JA, Winters A, Kent A, et al. Higher-dose venetoclax with measurable residual disease-guided azacitidine discontinuation in newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2023;108(10):2616.
31. Dennis M, Copland M, Kaur H, et al. Management of older patients with frailty and acute myeloid leukaemia: a British Society for Haematology good practice paper. *British Journal of Haematology*. 2022;199(2):205-221.

NELARABİN

Gül POLAT [1]

MOLEKÜL BİLGİSİ

Nelarabin 9-b-D-arabinofuranosylguaninin (ara-G) ön ilacı olan sitotoksik bir antimetabolittir. Plazma proteinlerine bağlanmaz, oral yararlanımı azdır ve suda çözünür. Yarı ömrü 30 dakika ile 3 saat arasında değişir. Molekül ağırlığı 297.27 g/mol olup intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır. T Hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi(T-ALL) ve T Hücreli Lenfoblastik Lenfoma (T-LBL)'da kullanılır. Pediyatrik hasta grubunda 21 günde bir kez 1–5. günlerde günlük 650 mg/m² dozunda 1 saatlik intravenöz infüzyon ile; erişkin hastalarda ise 28 günde bir kez 1., 3. ve 5. günlerde günlük 1500 mg/m² olmak üzere 2 saatlik intravenöz infüzyon ile uygulanır. (1,2)

ETKİ MEKANİZMASI

Nelarabin, 9-b-D-arabinofuranosylguaninin (ara-G) bir ön ilacıdır ve intravenöz uygulama sonrası adenozin deaminaz (ADA) enzimi aracılığıyla hızla demetilize edilerek ara-G'ye dönüştürülür (**Demetilasyon**). Ara-G nükleozid taşıyıcılarla hücre içine alınarak deoksiguanozin kinaz ve deoksisitidin kinaz enzimleri tarafından fosforile edilerek ara-guanozin trifosfata (Ara-GTP) dönüştürülür (**Fosforilasyon**). Ara-GTP DNA sentezi için deoksiguanozin trifosfat ile yarışır. DNA polimeraz tarafından yeni sentezlenen DNA'ya inkorporasyon sağlandıktan sonra DNA sentezini inhibe ederek DNA fragmantasyonu ve apoptoza neden olur (**DNA Replikasyonunun Durması ve Apoptoz**). (2,3) T-lenfoblastların ara-G trifosfatı daha fazla biriktirmesi nedeniyle T hücreleri üzerinde seçici toksisite gösterir. (4,2) Bu sebeple FDA tarafından 2005 yılında en az iki kemoterapi rejimine yanıt vermeyen T Hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi(T-ALL) ve T Hücreli Lenfoblastik Lenfoma(T-LBL) hastaları için onay almıştır. (1)

KLİNİK ÇALIŞMALAR

AALL0434 (Children's Oncology Group- Faz 3): Yaklaşık 300 tane yüksek riskli T-ALL pediyatrik ve genç erişkin hastanın dahil edildiği bu çalışmada standart kemoterapi rejimine Nelarabin eklenmiştir ve Nelarabin kolunda 5 yıllık hastalıksız sağkalım (DFS) %88,2 iken, standart kolda %82,1 olarak kaydedilmiştir. Bu çalışma aynı zamanda santral sinir sistemi relaps riskinin de azaldığını göstermiş ve Nelarabin'in sadece nüks vakalarda değil, ilk basamak tedavide de yer alabileceğini göstermiştir. Bu sebeple **AALL0434** çalışması Nelarabin'in tedavi şemalarına entegrasyonunu sağlayan önemli bir çalışmadır. (5)

CALGB 19801 (Faz 2): Bu çalışmaya relaps/refrakter T-ALL veya T-LBL olan 39 erişkin hasta dahil edilmiştir ve Nelarabin'in tek ajan olarak etkinlik ve güvenliği araştırılmıştır. Hastalarda %21 tam yanıt ve %31 toplam yanıt oranı elde edilmiştir. Erişkin dozu olan 1500 mg/m² uygulamasının etkinliği bu çalışma ile doğrulanmıştır. (6)

COG Faz 2, Nelarabin 506U78: Relaps veya refrakter T-hücreli akut lenfoblastik lösemi (T-ALL) ile T-hücreli lenfoblastik lenfoma (T-LBL) tanılı 121 çocuk ve genç erişkin hastanın dahil edildiği bu Faz

[1] Arş. Gör. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi, polatgul19@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-0816-7249

DOI: 10.37609/akya.4400.c21624

YAN ETKİ YÖNETİMİ

Nörolojik Takip: Parestezi, ataksi, tremor ve periferik nöropati gibi nörotoksisitelerin özellikle tedavinin başlangıcından yaklaşık 12 gün sonra ortaya çıkması nedeniyle bu dönemde yakın izlem önemlidir.(14) Nörolojik yan etkinin doz kısıtlayıcı yan etki olması nedeniyle nörolojik semptomların (Grade 2 ve üzeri) ortaya çıktığı ilk anda tedavi durdurulmalıdır. Nörotoksisitenin kümülatif ve kalıcı olması nedeniyle ilacın tekrar başlanması genellikle önerilmez. Semptoma ve yan etki kliniğine yönelik spesifik tedaviler uygulanmalıdır.(6)

Tümör Lizis Sendromu (TLS): Hastalık yükü çok olan tümör lizis ihtimali yüksek olan hastalarda tedavi öncesi ve sırasında hidrasyon uygulanmalı, oral sıvı alımı desteklenmelidir. Hiperürisemi için allopurinol veya rasburikaz profilaksisi değerlendirilmelidir. (12)

Hematolojik Destek: Yapılan çalışmalarda tam yanıt elde edilen veya kemik iliği tutulumu olmayan hastalarda grade 3/4 hematolojik toksisite çoğunlukla izlenmemiştir. Aynı zamanda hematolojik toksisitelerin kümülatif olmadığı ve doz sınırlayıcı özellik taşımadığı sonucuna varılmıştır.(14) Kan sayımları hastanın kliniğine göre değerlendirilmelidir. Nötropeni yönetimi için G-CSF kullanımı ve gerekli durumlarda kan/trombosit transfüzyonu planlanmalıdır.(3,12)

Diğer: Nelarabin tedavisi sırasında yan etki yönetimi düzenli klinik ve laboratuvar izleme dayanır. Erken tanı ve müdahale bu yan etkilerin yönetiminde önemli bir alana sahiptir. Tedavi süresince tam kan sayımı, karaciğer enzimleri ve gerekirse kreatin kinaz (CK) düzeyleri yakından takip edilmeli; özellikle nörolojik semptomlar açısından hastalar dikkatle değerlendirilmelidir ve sorgulanmalıdır. Gelişen düşük grade toksisitelerde doz geciktirme veya azaltma stratejileri uygulanabilirken, ciddi nörotoksisite veya rabdomiyoliz şüphesinde tedavinin kesilmesi önerilir. Destek tedavisi olarak hastanın kliniği göz önüne alınarak enfeksiyon profilaksisi, antiemetik kullanımı, ağrı kontrolü ve uygun hidrasyon sağlanmalıdır. Antiemetik kullanımı olarak 5-HT3 antagonistlerinin yanı sırası etkinlik arttırılması için kortikosteroidler tedaviye eklenebilir. Ağrı kontrolü için ilk planda non-steroid analjezikler tercih edilebilir.(14)

KAYNAKLAR

1. Roecker AM, Allison JC, Kisor DF. Nelarabine: efficacy in the treatment of clinical malignancies. Future Oncol. 2006 Aug;2(4):441–8. doi:10.2217/14796694.2.4.441 PubMed PMID: 16922610.
2. Sanford M, Lyseng-Williamson KA. Nelarabine. Drugs. 2008;68(4):439–47. doi:10.2165/00003495-200868040-00004 PubMed PMID: 18318562.
3. Edward Chu, Vincent T. DeVita. Physician's Cancer Chemotherapy Drug Manual. 2021. 383–382 p.
4. Buie LW, Epstein SS, Lindley CM. Nelarabine: A novel purine antimetabolite antineoplastic agent. Clin Ther. 2007 Sep;29(9):1887–99. doi:10.1016/j.clinthera.2007.09.002 PubMed PMID: 18035189.
5. Hayashi RJ, Winter SS, Dunsmore KP, Devidas M, Chen Z, Wood BL, et al. Successful Outcomes of Newly Diagnosed T Lymphoblastic Lymphoma: Results From Children's Oncology Group AALL0434. J Clin Oncol. 2020 Sep 10;38(26):3062–70. doi:10.1200/JCO.20.00531 PubMed PMID: 32552472.
6. DeAngelo DJ, Yu D, Johnson JL, Coutre SE, Stone RM, Stopeck AT, et al. Nelarabine induces complete remissions in adults with relapsed or refractory T-lineage acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: Cancer and Leukemia Group B study 19801. Blood. 2007 Jun 15;109(12):5136. doi:10.1182/BLOOD-2006-11-056754 PubMed PMID: 17344466.
7. Berg SL, Blaney SM, Devidas M, Lampkin TA, Murgo A, Bernstein M, et al. Phase II study of nelarabine (compound 506U78) in children and young adults with refractory T-cell malignancies: a report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol. 2005;23(15):3376–82. doi:10.1200/JCO.2005.03.426 PubMed PMID: 15908649.
8. Gökbuget N, Basara N, Baurmann H, Beck J, Brüggemann M, Diedrich H, et al. High single-drug activity of nelarabine in relapsed T-lymphoblastic leukemia/lymphoma offers curative option with subsequent stem cell transplantation. Blood. 2011 Sep 29;118(13):3504–11. doi:10.1182/BLOOD-2011-01-329441 PubMed PMID: 21715318.
9. Keizo Horibe. Phase I study of nelarabine in patients with relapsed or refractory T-ALL/T-LBL - PubMed [Internet]. [cited 2026 Feb 1]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21737993/
10. Kuhlen M, Bleckmann K, Möricke A, Schrappe M, Vieth S, Escherich G, et al. Neurotoxic side effects in children with refractory or relapsed T-cell malignancies treated with nelarabine based therapy. Br J Haematol. 2017 Oct 1;179(2):272–83. doi:10.1111/BJH.14877 PubMed PMID: 28771662.
11. Kuhlen M, Bleckmann K, Möricke A, Schrappe M, Vieth S, Escherich G, et al. Neurotoxic side effects in children with refractory or relapsed T-cell malignancies treated with nelarabine based therapy. Br J Haematol. 2017 Oct 1;179(2):272–83. doi:10.1111/BJH.14877 PubMed PMID: 28771662.
12. 4510-Nelarabine | eviQ [Internet]. [cited 2026 Feb 1]. Available from: https://www.eviq.org.au/haematology-and-bmt/leukaemias/acute-lymphoblastic-leukaemia/4510-nelarabine#history
13. Nelarabine. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. 2020 May 1. PubMed PMID: 31643833.
14. Shakeel L, Khaliq N, Shaukat A, Khan A, Riaz R, Batool UEA, et al. The efficacy and safety of nelarabine in relapsed or refractory T-cell acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis. Ann Hematol. 2025 Feb 1;104(2):1139–55. doi:10.1007/S00277-024-06121-Z PubMed PMID: 39792179.
15. Haider M, Rizvi SA, Kasi PM. Nelarabine Associated Myotoxicity and Rhabdomyolysis. Case Rep Hematol. 2015; 2015: 825670. doi:10.1155/2015/ 825670 PubMed PMID: 25866685.

TEGAFUR

Eyyüp ÇAVDAR [1]

GİRİŞ

Tegafur, pirimidin antagonistleri sınıfına ait olan 5-fluorourasilin [5-FU] oral yolla uygulanan bir ön ilacı olup, özellikle gastrointestinal sistem malignitelerinde uzun yıllardır kullanılan temel bir kemoterapötik ajandır. 1970'li yıllardan bu yana onkoloji pratiğinde yer alan bu ajan, 5-FU'nun değişken biyoyararlanımı ve intravenöz uygulamalardaki yüksek toksisite profili nedeniyle, daha kontrollü ve öngörülebilir bir farmakokinetik yapı sunmak amacıyla tasarlanmıştır. Karaciğerdeki sitokrom P450 (özellikle CYP2A6) enzim sistemi aracılığıyla metabolize edilerek aktif formu olan 5-FU'ya dönüşen Tegafur, bu süreç sonunda tümör hücrelerinde timidilat sentaz inhibisyonu yoluyla DNA sentezini durdurarak sitotoksik etkisini gösterir. Plazmada daha stabil bir 5-FU konsantrasyonu sağlama avantajı, ilacın gastrointestinal kanserler başta olmak üzere birçok solid tümörün tedavisinde vazgeçilmez bir bileşen haline gelmesini sağlamıştır (1,2).

Tegafur'un klinik uygulamadaki başarısı, büyük ölçüde geliştirilen kombinasyon stratejileri ve farmakolojik modülasyonlarla pekişmiştir. Özellikle Tegafur/Urasil (UFT) ve Tegafur/Gimerasil/Oterasil (S-1) formülasyonları, 5-FU'nun yıkımından sorumlu olan dihidropirimidin dehidrogenaz (DPD) enzimini inhibe ederek sistemik ilaç düzeylerini optimize etmektedir. Urasil veya gimerasil gibi bileşenler, tümör dokusunda daha yüksek ve kalıcı ilaç seviyelerinin korunmasına olanak tanırken; oterasil gibi ajanlar gastrointestinal toksisiteyi minimize etmeyi hedefler. Klinik çalışmalarda, özellikle S-1'in ileri evre mide kanserinde sağkalımı uzattığı ve sisplatin gibi ajanlarla kombine edildiğinde yanıt oranlarını belirgin şekilde artırdığı kanıtlanmıştır (3). Bu sinerjik yaklaşımlar, Tegafur'un tek başına kullanımından ziyade modüle edilmiş formülasyonlarla adjuvan ve metastatik tedavilerde standart bir seçenek haline gelmesini sağlamıştır.

Günümüzde Tegafur temelli tedaviler, özellikle Japonya ve Avrupa ülkelerinde mide ve kolorektal kanserlerin yanı sıra meme, pankreas, akciğer ve baş-boyun kanserlerinde geniş bir kullanım alanına sahiptir. Oral biyoyararlanımının yüksek olması, hastaların hastaneye bağımlılığını azaltarak yaşam kalitesini olumlu yönde etkilemektedir. Ancak tedavinin güvenliği, hastanın genetik profilindeki DPD enzim aktivitesi gibi farmakogenetik değişkenlere sıkı sıkıya bağlıdır; zira DPD eksikliği olan bireylerde ciddi veya ölümcül toksisite riski bulunmaktadır (4). Bu bağlamda tegafur, hem özgün farmakolojik tasarımı hem de kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımlarına sunduğu katkıyla modern onkolojideki kritik yerini korumakta ve immunoterapi gibi yeni nesil ajanlarla kombinasyon çalışmalarıyla geleceğin tedavi protokollerine ışık tutmaktadır.

Bu yazıda, kanser tedavisinde özellikle Asya ülkelerinde önemli bir yeri olan Tegafur'un moleküler

[1] Doç. Dr., Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD., eyyupcavdar@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-5885-3047

DOI: 10.37609/akya.4400.c21625

gelişen hastalarda erken oftalmoloji konsültasyonu ve gerekirse steroidli göz damlaları, nazolakrimal kanal tıkanıklığının fibrozise ilerlemesini engelleyebilir.

Tegafur yönetimindeki en ileri düzey strateji, farmakogenetik değerlendirme ve kişiselleştirilmiş dozajlamadır. Ciddi toksisite gelişen hastalarda DPYD*2A gibi genetik varyantların araştırılması, sonraki tedavi planlamasında belirleyici olabilir. Sonuç olarak Tegafur yan etki yönetimi; multidisipliner yaklaşım, dikkatli hasta eğitimi ve esnek doz modifikasyon protokolleri ile hastanın yaşam kalitesini koruyarak tedavinin sürdürülebilirliğini sağlamayı amaçlar.

SONUÇ

Sonuç olarak, Tegafur, kanser tedavisinde özellikle gastrointestinal maligniteler başta olmak üzere geniş bir yelpazede etkili bir prodrug olarak kendini kanıtlamış, oral uygulama kolaylığı ve optimize edilmiş farmakokinetik profiliyle hastaların yaşam kalitesini artıran bir ajan haline gelmiştir. Etki mekanizması sayesinde tümör hücrelerinde DNA ve RNA sentezini hedefleyerek sitotoksik etki gösteren bu bileşik, S-1 ve UFT gibi modüle edilmiş formülasyonlarla klinik çalışmalarda üstün sağkalım oranları ve azaltılmış toksisite profilleri sunmuştur. Mide, kolorektal, meme, pankreas ve baş-boyun kanserlerinde adjuvan ve metastatik tedavilerde standart bir seçenek olarak yer alan tegafur, farmakogenetik faktörler dikkate alındığında daha güvenli ve kişiselleştirilmiş yaklaşımlara olanak tanıyarak modern onkolojinin vazgeçilmez unsurlarından biri olmayı sürdürmektedir.

Gelecekte Tegafur temelli tedaviler, immunoterapi ve hedefe yönelik ajanlarla kombinasyon stratejileriyle daha da evrilerek, direnç mekanizmalarını aşma potansiyeli taşıyan yenilikçi protokollerin temelini oluşturacaktır. Yan etki yönetimi ve DPD enzim testleri gibi önlemlerle toksisite riskini minimize eden bu ajan, özellikle Asya ve Avrupa'da geniş kullanım alanını korurken, batı popülasyonunda da adaptasyon çalışmalarıyla küresel erişimini artırabilir. Sonuçta Tegafur, hem tarihsel mirası hem de geleceğe yönelik adaptasyon kapasitesiyle, kanser tedavisinde sürdürülebilir ve hasta odaklı ilerlemelerin simgesi olarak kalmaya devam edecektir.

KAYNAKLAR

1. Malet-Martino M, Martino R. Clinical studies of three oral prodrugs of 5-fluorouracil (capecitabine, UFT, S-1): a review. The Oncologist. 2002;7(4):288-323. doi:10.1634/theoncologist.7-4-288
2. PubChem [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 5386, Tegafur; [cited 2026 Jan. 25]. Available from: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tegafur
3. Tsukioka S, Uchida J, Tsujimoto H, et al. Oral fluoropyrimidine S-1 combined with leucovorin is a promising therapy for colorectal cancer: Evidence from a xenograft model of folate-depleted mice. Molecular Medicina Reports. 2009;2(3):393-398. doi:10.3892/mmr_00000111
4. Shirasaka T. Development history and concept of an oral anticancer agent S-1 (TS-1): its clinical usefulness and future vistas. Japanese Journal of Clinical Oncology. 2009;39(1):2-15. doi:10.1093/jjco/hyn127
5. Ikeda K, Yoshisue K, Matsushima E, et al. Bioactivation of tegafur to 5-fluorouracil is catalyzed by cytochrome P-450 2A6 in human liver microsomes in vitro. Clinical Cancer Research. 2000;6(11):4409-4415.
6. Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. Nature Reviews Cancer. 2003;3(5):330-8. doi: 10.1038/nrc1074.
7. Pritchard DM, Watson AJ, Potten CS, Jackman AL, Hickman JA. Inhibition by uridine but not thymidine of p53-dependent intestinal apoptosis initiated by 5-fluorouracil: evidence for the involvement of RNA perturbation. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1997;94(5):1795-1799. doi:10.1073/pnas.94.5.1795
8. Shirasaka T, Nakano K, Takechi T, et al. Antitumor activity of 1 M tegafur-0.4 M 5-chloro-2,4-dihydroxypyridine-1 M potassium oxonate (S-1) against human colon carcinoma orthotopically implanted into nude rats. Cancer research. 1996;56(11):2602-2606.
9. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. The New England Journal of Medicine. 2007;357(18):1810-1820. doi:10.1056/NEJMoa072252.
10. Ajani JA, Abramov M, Bondarenko I, et al. A phase III trial comparing oral S-1/cisplatin and intravenous 5-fluorouracil/cisplatin in patients with untreated diffuse gastric cancer. Annals of Oncology. 2017;28(9):2142-2148. doi:10.1093/annonc/mdx275
11. Mochizuki I, Takiuchi H, Ikejiri K, et al. Safety of UFT/LV and S-1 as adjuvant therapy for stage III colon cancer in phase III trial: ACTS-CC trial. British Journal of Cancer. 2012;106(7):1268-1273. doi:10.1038/bjc.2012.86
12. Kwakman JJM, Simkens LHJ, van Rooijen JM, et al. Randomized phase III trial of S-1 versus capecitabine in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer: SALTO study by the Dutch Colorectal Cancer Group. Annals of Oncology. 2017;28(6):1288-1293. doi:10.1093/annonc/mdx122.
13. Takashima T, Mukai H, Hara F, et al. Taxanes versus S-1 as the first-line chemotherapy for metastatic breast cancer (SELECT BC): an open-label, non-inferiority, randomised phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2016;17(1):90-98. doi:10.1016/S1470-2045(15)00411-8.
14. Ueno H, Ioka T, Ikeda M, et al. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan: GEST study. Journal of Clinical Oncology. 2013;31(13):1640-1648. doi:10.1200/JCO.2012.43.3680

15. Uesaka K, Boku N, Fukutomi A, et al. Adjuvant chemotherapy of S-1 versus gemcitabine for resected pancreatic cancer: a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial (JASPAC 01). Lancet. 2016;388(10041):248-257. doi:10.1016/S0140-6736(16)30583-9
16. Kudo M, Moriguchi M, Numata K, et al. S-1 versus placebo in patients with sorafenib-refractory advanced hepatocellular carcinoma (S-CUBE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. The Lancet, Gastroenterology and Hepatology. 2017;2(6):407-417. doi:10.1016/S2468-1253(17)30072-9.
17. Azim HA, Omar A, Atef H, et al. Sorafenib plus tegafur-uracil (UFT) versus sorafenib as first line systemic treatment for patients with advanced stage HCC: a Phase II trial (ESLC01 study). Journal of Hepatocellular Carcinoma. 2018;5:109-119. doi:10.2147/JHC.S169285
18. Tsukahara K, Kubota A, Hasegawa Y, et al. Randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with S-1 after curative treatment in patients with squamous-cell carcinoma of the head and neck (ACTS-HNC). PLoS One. 2015;10(2):e0116965. doi:10.1371/journal.pone.0116965
19. Okamoto I, Yoshioka H, Morita S, et al. Phase III trial comparing oral S-1 plus carboplatin with paclitaxel plus carboplatin in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a west Japan oncology group study. Journal of Clinical Oncology. 2010;28(36):5240-5246. doi:10.1200/JCO.2010.31.0326
20. Hoff PM, Saad ED, Ajani JA, et al. Phase I study with pharmacokinetics of S-1 on an oral daily schedule for 28 days in patients with solid tumors. Clinical Cancer Research. 2003;9(1):134-142.
21. Saif MW, Choma A, Salamone SJ, Chu E. Pharmacokinetically guided dose adjustment of 5-fluorouracil: a rational approach to improving therapeutic outcomes. Journal of the National Cancer Institute. 2009;101(22):1543-1552. doi:10.1093/jnci/djp328
22. Amstutz U, Henricks LM, Offer SM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2018;103(2):210-216. doi:10.1002/cpt.911
23. Kroep JR, van Werkhoven E, Polee M, et al. Randomised study of tegafur-uracil plus leucovorin versus capecitabine as first-line therapy in elderly patients with advanced colorectal cancer--TLC study. Journal of Geriatric Oncology. 2015;6(4):307-315. doi:10.1016/j.jgo.2015.05.004
24. Sara JD, Kaur J, Khodadadi R, et al. 5-fluorouracil and cardiotoxicity: a review. Therapeutic Advances in Medical Oncology. 2018;10:1758835918780140. doi:10.1177/1758835918780140
25. Punt CJA, Heinemann V, Maughan T, et al. Fluoropyrimidine-induced hand-foot syndrome and cardiotoxicity: recommendations for the use of the oral fluoropyrimidine S-1 in metastatic colorectal cancer. ESMO Open. 2023;8(2):101199. doi:10.1016/j.esmoop.2023.101199
26. Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. Journal of The American Society of Clinical Oncology. 2010;28(9):1547-1553. doi:10.1200/JCO.2009.25.4706
27. Twelves C; Xeloda Colorectal Cancer Group. Capecitabine as first-line treatment in colorectal cancer. Pooled data from two large, phase III trials. European Journal of Cancer. 2002;38(2):15-20. doi:10.1016/s0959-8049(01)00415-4
28. Zalaquett Z, Shukla N, Hajj J, El Helou MC, Moudgil R, Collier P. Cardiovascular Toxicity of Fluoropyrimidines: What We Know. Mayo Clinic Proceedings. 2026;101(1):136-155. doi:10.1016/j.mayocp.2025.08.019

DESİTABİN

Selen KANTARCI KARATAŞ [1]

GİRİŞ: TARİHSEL GELİŞİM VE KİMYASAL TEMELLER

Desitabin (5-aza-2'-deoksisitidin), modern onkolojide özellikle MDS ve AML tedavisinde köşe taşı haline gelmiş, güçlü bir hipometile edici ajandır. Kimyasal yapısı itibarıyla bir pirimidin nükleosid analoğu olan bu molekül, doğal nükleosid olan 2'-deoksisitidinin yapısal bir türevidir. Desitabinin özgün kimyasal yapısı, pirimidin halkasının 5. pozisyonundaki karbon atomunun bir nitrojen atomu ile yer değiştirmesiyle karakterize edilir (1). Bu ince yapısal modifikasyon, molekülün biyolojik aktivitesinin temelini oluşturur ve ona sadece sitotoksik bir ajan olma özelliğini değil, aynı zamanda gen ekspresyonunu derinden etkileyen epigenetik bir modülatör olma yeteneğini kazandırır.

Desitabinin klinik gelişim serüveni, kanser tedavisinde paradigma değişiminin canlı bir örneğidir. Molekül ilk olarak 1964 yılında Çekoslovakya Bilimler Akademisi'nde Pískala ve Šorm tarafından sentezlenmiştir. Başlangıçta, o dönemin hakim kanser tedavisi anlayışına uygun olarak, yüksek dozlarda klasik bir sitotoksik antimetabolit olarak geliştirilmiştir. 1980'lerde yapılan ilk klinik çalışmalar, desitabinin lösemik hücrelerde güçlü bir antineoplastik aktiviteye sahip olduğunu göstermiş, ancak bu yüksek doz rejimleri (kür başına 1500-2500 mg/m² gibi) kabul edilemez düzeyde ciddi ve uzun süreli miyelosupresyon ile sonuçlanmıştır (2). Bu toksisite profili, ilacın klinik kullanımını uzun süre sınırlamıştır.

Ancak, moleküler biyoloji ve epigenetik alanındaki ilerlemeler, desitabinin kaderini değiştirmiştir. 1980'lerin başında Jones ve Taylor tarafından yapılan seminal laboratuvar çalışmaları, desitabinin sitotoksik olmayan çok daha düşük dozlarda farklılaşmayı (diferansiyasyonu) indüklediğini ve gen ekspresyonunu değiştirdiğini ortaya koymuştur (2). Araştırmacılar, desitabinin DNMT enzimlerini inhibe ederek DNA metilasyonunu azalttığını ve bu sayede epigenetik olarak susturulmuş tümör baskılayıcı genleri yeniden aktive ettiğini keşfetmişlerdir. Bu "epigenetik doz" kavramı, ilacın etki mekanizmasının yeniden tanımlanmasını sağlamış ve MDS tedavisinde yeni bir standart bakımın yolunu açmıştır.

Günümüzde desitabin, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından MDS'nin tüm Fransız-Amerikan-İngiliz (FAB) alt tiplerinin tedavisi için onaylanmıştır. Bu endikasyon, tedavi edilmemiş ve tedavi edilmiş, *de novo* ve sekonder MDS'yi, refrakter anemiyi (RA), halkalı sideroblastlı refrakter anemiyi (RARS), blast fazlalığı olan refrakter anemiyi (RAEB), transformasyondaki blast fazlalığı olan refrakter anemiyi (RAEB-t) ve kronik miyelomonositik lösemiyi (CMML) kapsamaktadır (3). Avrupa İlaç Ajansı (EMA) ise desitabini, standart indüksiyon kemoterapisine aday olmayan, 65 yaş ve üzeri, yeni tanı konmuş *de novo* veya sekonder AML hastalarının tedavisi için onaylamıştır (5). Ayrıca, desitabinin sitidin deaminaz inhibitörü sedazuridin ile kombinasyonu, ilacın oral yolla biyoyararlanımını mümkün kılarak, hastaların tedaviye uyumunu ve yaşam kalitesini artıran önemli bir farmakolojik inovasyon olarak klinik pratiğe girmiştir (6).

[1] Uzm. Dr., Ankara etlik şehir hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, selenkantarci@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-2272-4520

DOI: 10.37609/akya.4400.c21626

GELECEK YÖNELİMLER VE KOMBİNASYON STRATEJİLERİ

Desitabin monoterapisi, MDS ve AML tedavisinde önemli bir başarı sağlamış olsa da, küratif değildir. Gelecekteki araştırmalar, yanıt oranlarını ve süresini artırmak için kombinasyon tedavilerine odaklanmaktadır.

SONUÇ

Desitabin, keşfinden yarım asır sonra bile, miyeloid malignitelerin tedavisinde merkezi bir rol oynamaya devam eden dinamik bir moleküldür. Epigenetik mekanizmalar üzerindeki derin etkisi, onu klasik kemoterapiden ayıran en önemli özelliktir. İlacın "az çoktur" prensibiyle optimize edilen dozaj şemaları, yaşlı ve kırılgan hasta popülasyonunda tolere edilebilir bir tedavi seçeneği sunmuştur. Oral formülasyonların geliştirilmesi ve venetoclax gibi hedefli ajanlarla yapılan kombinasyonlar, desitabinin klinik ömrünü uzatmakta ve "kemoterapisiz" (chemo-free) tedavi rejimlerinin temelini oluşturmaktadır. Bir tıbbi onkolog için desitabin, sadece bir ilaç değil, aynı zamanda kanser biyolojisinin epigenetik kodlarını yeniden programlama aracıdır.

KAYNAKLAR

1. What is the mechanism of Decitabine? - Patsnap Synapse, erişim tarihi Aralık 30, 2025, https://synapse.patsnap.com/article/what-is-the-mechanism-of-decitabine
2. Evolution of Decitabine Development: Accomplishments, Ongoing Investigations, and Future Strategies - PMC, erişim tarihi Aralık 30, 2025, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4784235/
3. Decitabine Injection: MedlinePlus Drug Information, erişim tarihi Aralık 30, 2025, https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a608009.html
4. decitabine-Dacogen-2288-A-SGM-P2024.pdf - NHPRI.org, erişim tarihi Aralık 30, 2025, https://www.nhpri.org/blobnhpri08e0944faa/wp-content/uploads/2024/06/decitabine-Dacogen-2288-A-SGM-P2024.pdf
5. Dacogen, INN-decitabine - EMA, erişim tarihi Aralık 30, 2025, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dacogen-epar-product-information_en.pdf
6. INQOVI® (decitabine and cedazuridine) tablets, for oral use - accessdata.fda.gov, erişim tarihi Aralık 30, 2025, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/212576s000lbl.pdf
7. NCCN Adds Oral Decitabine, Cedazuridine Combo to MDS Guidelines - AJMC, erişim tarihi Aralık 30, 2025, https://www.ajmc.com/view/nccn-adds-oral-decitabine-cedazuridine-combo-to-mds-guidelines
8. DNA methylation inhibitors adverse reaction characteristic analysis: a descriptive analysis from WHO-VigiAccess - Frontiers, erişim tarihi Aralık 30, 2025, https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2024.1470148/full
9. Decitabine's Dose-Dependent Dichotomy: A Technical Guide to its Dual Mechanism of Action - Benchchem, erişim tarihi Aralık 30, 2025, https://www.benchchem.com/pdf/Decitabine_s_Dose_Dependent_Dichotomy_A_Technical_Guide_to_its_Dual_Mechanism_of_Action.pdf
10. p15INK4b, a Tumor Suppressor in Acute Myeloid Leukemia - ResearchGate, erişim tarihi Aralık 30, 2025, https://www.researchgate.net/publication/221921199_p15INK4b_a_Tumor_Suppressor_in_Acute_Myeloid_Leukemia
11. Signatures of polycomb repression and reduced H3K4 trimethylation are associated with p15INK4b DNA methylation in AML | Blood | American Society of Hematology - ASH Publications, erişim tarihi Aralık 30, 2025, https://ashpublications.org/blood/article/115/15/3098/26912/Signatures-of-polycomb-repression-and-reduced-H3K4
12. Low-Dose Decitabine-Based Chemoimmunotherapy for Patients with Refractory Advanced Solid Tumors: A Phase I/II Report - NIH, erişim tarihi Aralık 30, 2025, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4054619/
13. Low-Dose Decitabine Augments the Activation and Anti-Tumor Immune Response of IFN-γ+ CD4+ T Cells Through Enhancing IκBα Degradation and NF-κB Activation - NIH, erişim tarihi Aralık 30, 2025, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8005576/
14. Augmenting chemotherapy with low-dose decitabine through an immune-independent mechanism - JCI Insight, erişim tarihi Aralık 30, 2025, https://insight.jci.org/articles/view/159419
15. Results of a randomized study of 3 schedules of low-dose decitabine in higher-risk myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia - PubMed, erişim tarihi Aralık 30, 2025, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16882708/
16. DACOGEN® (decitabine) for injection, for... - accessdata.fda.gov, erişim tarihi Aralık 30, 2025, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021790s021lbl.pdf
17. Pharmacokinetic Exposure Equivalence and Preliminary Efficacy..., erişim tarihi Aralık 30, 2025, https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/846/426917/Pharmacokinetic-Exposure-Equivalence-and
18. Decitabine, a DNA Methyltransferase Inhibitor, Reduces P-Glycoprotein mRNA and Protein Expressions and Increases Drug Sensitivity in Drug-resistant MOLT4 and Jurkat Cell Lines | Anticancer Research, erişim tarihi Aralık 30, 2025, https://ar.iiarjournals.org/content/32/10/4439
19. Decitabine in the treatment of myelodysplastic syndromes - PMC, erişim tarihi Aralık 30, 2025, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2376088/
20. Clinical benefit and survival endpoints from a phase III trial comparing decitabine (DAC) vs supportive care (SC) in patients with advanced myelodysplastic syndromes (MDS) - ASCO Publications, erişim tarihi Aralık 30, 2025, https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2005.23.16_suppl.6543

21. Decitabine - Medical Clinical Policy Bulletins - Aetna, erişim tarihi Aralık 30, 2025, https://www.aetna.com/cpb/medical/data/800_899/0868.html
22. Survival advantage with decitabine versus intensive chemotherapy in patients with higher risk myelodysplastic syndrome: comparison with historical experience - PubMed, erişim tarihi Aralık 30, 2025, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17315156/
23. Eisai and Janssen Announce the Presentation of DACOGEN® (decitabine) Data at ASCO from a Phase III Study in Patients with Acute Myeloid Leukemia - Astex Pharmaceuticals, erişim tarihi Aralık 30, 2025, https://astx.com/wp-content/uploads/2016/11/SUPG_News_2011_6_6_General_Releases2.pdf
24. DACOGEN® (decitabine) showed an overall survival advantage compared with the accepted standard therapies in older patients with newly diagnosed de novo or secondary acute myeloid leukemia, erişim tarihi Aralık 30, 2025, https://www.jnj.com/media-center/press-releases/dacogen-decitabine-showed-an-overall-survival-advantage-compared-with-the-accepted-standard-therapies-in-older-patients-with-newly-diagnosed-de-novo-or-secondary-acute-myeloid-leukemia
25. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia - PubMed, erişim tarihi Aralık 30, 2025, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22689805/
26. Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase III Trial of Decitabine Versus Patient Choice, With Physician Advice, of Either Supportive Care or Low-Dose Cytarabine for the Treatment of Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia - ASCO Publications, erişim tarihi Aralık 30, 2025, https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2011.38.9429
27. Treatment With Decitabine Resulted In A Similar Survival And Fewer..., erişim tarihi Aralık 30, 2025, https://www.eortc.org/blog/2022/06/11/treatment-with-decitabine-resulted-in-a-similar-survival-and-fewer-adverse-events-compared-with-conventional-chemotherapy-in-older-patients-with-acute-myeloid-leukemia/
28. Treatment with decitabine resulted in a similar survival and fewer adverse events compared with conventional chemotherapy in older fit patients with acute myeloid leukaemia - 1stOncology, erişim tarihi Aralık 30, 2025, https://www.1stoncology.com/blog/treatment-with-decitabine-resulted-in-a-similar-survivalfewer-adverse-events-compared-with-conventional-chemotherapy-in-older-fit-patients-with-acute-myeloid-leukaemia1234636524/
29. Treatment Of Acute Myeloid Leukaemia - EORTC, erişim tarihi Aralık 30, 2025, https://www.eortc.org/blog/2023/10/31/treatment-of-acute-myeloid-leukaemia/
30. Similar OS and Transplantation Observed With Decitabine vs Chemo in Geriatric AML, erişim tarihi Aralık 30, 2025, https://www.cancernetwork.com/view/similar-os-and-transplantation-observed-with-decitabine-vs-chemo-in-geriatric-aml
31. TP53 and Decitabine in Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes - The Petti Lab, erişim tarihi Aralık 30, 2025, https://pettilab.mgh.harvard.edu/wp-content/uploads/2023/02/WelchPettiNEJM2016.pdf
32. Decitabine elicits favorable response in high-risk AML/MDS | MDedge - The Hospitalist, erişim tarihi Aralık 30, 2025, https://blogs.the-hospitalist.org/content/decitabine-elicits-favorable-response-high-risk-aml/mds
33. A randomized phase II trial of 5-day versus 10-day schedules of decitabine in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia - PMC - NIH, erişim tarihi Aralık 30, 2025, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6563344/
34. NCCN Guidelines® Insights: Myelodysplastic Syndromes, Version 2.2025 in - JNCCN, erişim tarihi Aralık 30, 2025, https://jnccn.org/view/journals/jnccn/23/3/article-p66.xml?print
35. Outcomes of TP53-mutant Acute Myeloid Leukemia with Decitabine and Venetoclax - NIH, erişim tarihi Aralık 30, 2025, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10462434/
36. Oral decitabine-cedazuridine versus intravenous decitabine for myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia (ASCERTAIN): a registrational, randomised, crossover, pharmacokinetics, phase 3 study - PubMed, erişim tarihi Aralık 30, 2025, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38135371/
37. Oral cedazuridine/decitabine offers comparable efficacy and safety to IV decitabine in MDS and CMML, with enhanced QoL opportunities - MDS Hub, erişim tarihi Aralık 30, 2025, https://mds-hub.com/medical-information/oral-cedazuridinedecitabine-offers-comparable-efficacy-and-safety-to-iv-decitabine-in-mds-and-cmml-with-enhanced-qol-opportunities
38. National Comprehensive Cancer Network® Adds INQOVI® (decitabine and cedazuridine) Tablets to its Clinical Practice Guidelines in Oncology for Myelodysplastic Syndromes, erişim tarihi Aralık 30, 2025, https://www.taihooncology.com/us/news/2020-11-23_toi_inqovi_nccn_guidelines/
39. DACOGEN® (decitabine) - accessdata.fda.gov, erişim tarihi Aralık 30, 2025, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021790s006lbl.pdf
40. Dacogen, INN-decitabine, erişim tarihi Aralık 30, 2025, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190123143532/anx_143532_en.pdf
41. The European Medicines Agency Review of Decitabine (Dacogen) for the Treatment of Adult Patients With Acute Myeloid Leukemia - PubMed Central, erişim tarihi Aralık 30, 2025, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4912358/
42. Mechanism of action of decitabine in treating acute lymphoblastic leukemia - Frontiers, erişim tarihi Aralık 30, 2025, https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2025.1614592/full
43. 693 Outcomes of TP53-Mutant Acute Myeloid Leukemia with Venetoclax and Decitabine, erişim tarihi Aralık 30, 2025, https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper140182.html
44. Garcia-Manero, G., et al., Oral decitabine–cedazuridine versus intravenous decitabine for myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia (ASCERTAIN): a registrational, randomised, crossover, pharmacokinetics, phase 3 study, erişim tarihi Aralık 30, 2025, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38135371/
45. Greenberg, P. L., et al., *NCCN Guidelines® Insights: Myelodysplastic Syndromes, Version 2.2025: Featured*

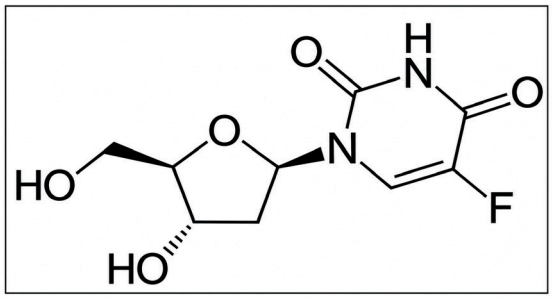
Updates to the NCCN Guidelines,, *doi: 10.6004/jnccn.2025.0013*
46. *Oral and IV Decitabine/Cedazuridine Prove Comparable in MDS*, erişim tarihi Aralık 30, 2025, https://www.targetedonc.com/view/oral-and-iv-decitabine-cedazuridine-proves-comparable-in-md
47. B*C Cancer Protocol Summary for Therapy of Acute Myeloid Leukemia using azaCITIDine and Venetoclax, erişim tarihi Aralık 30, 2025,* https://www.bccancer.bc.ca/chemotherapy-protocols-site/Documents/Leukemia-BMT/ULKAMLAVEN_Protocol.pdf
48. *Mehrtens, S. H., Hasan, Z. U., Halpern, S. M., McLornan, D. P.,* Sweet's syndrome with pulmonary involvement*, erişim tarihi Aralık 30, 2025,* https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6700594/
49. DACOGEN® (decitabine) for injection, for intravenous use*, erişim tarihi Aralık 30, 2025,* https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021790s-021lbl.pdf
50. Decitabine and cedazuridine (oral route)*, erişim tarihi Aralık 30, 2025,* https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/decitabine-and-cedazuridine-oral-route/description/drg-20490770
51. *Dosing with INQOVI® (decitabine and cedazuridine)*, erişim tarihi Aralık 30, 2025, https://www.inqovi.com/hcp/dosing
52. C Cancer Protocol Summary for Therapy of Acute Myeloid Leukemia using azaCITIDine and Venetoclax*, erişim tarihi Aralık 30, 2025,* https://www.bccancer.bc.ca/chemotherapy-protocols-site/Documents/Leukemia-BMT/ULKAMLAVEN_Protocol.pdf
53. Modified Venetoclax Dose Outperforms Standard Care in Unfit AML Patients, erişim tarihi Aralık 30, 2025, https://www.ajmc.com/view/modified-venetoclax-dose-outperforms-standard-care-in-unfit-aml-patients
54. *Reconsidering Venetoclax Dosing With Azole Antifungals: The Case for 50 mg*, erişim tarihi Aralık 30, 2025, https://www.jhoponline.com/view/reconsidering-venetoclax-dosing-with-azole-antifungals
55. Decitabine and Cedazuridine (Inqovi®)*, erişim tarihi Aralık 30, 2025,* https://www.oncolink.org/cancer-treatment/oncolink-rx/decitabine-and-cedazuridine-inqovi-R
56. *Decitabine Dosage*, erişim tarihi Aralık 30, 2025, https://www.drugs.com/dosage/decitabine.html

FLOKSÜRİDİN

Ahmet ÜNAL [1]

MOLEKÜLER YAPISI VE FİZİKOKİMYASAL ÖZELLİKLERİ

Floksüridin (FUDR), antineoplastik ajanlar sınıfında yer alan, nükleik asit metabolizmasını hedefleyen sentetik bir pirimidin nükleosididir (1). İlacın kimyasal yapısı, hem biyolojik yarı ömrünü hem de infüzyon pompalarındaki farmasötik stabilitesini belirleyen temel faktördür.



Figür 1. *Floksüridin Moleküler Yapısı*

Kimyasal Tanımlama ve Nomenklatür

FUDR (5-fluoro-2'-deoksiuridin,FUDR), IUPAC sistematiğine göre 5-fluoro-1-((2R,4S,5R)-4-hydroxy-5-(hydroxymethyl)oxolan-2-yl)pyrimidine-2,4-dione olarak adlandırılır. Farmakopelerde 2'-deoksi-5-fluorouridin veya 5-fluoro-2'-deoxyuridine eşanlamlı isimleriyle de yer alır (1–4). Moleküler formülü $C_9H_{11}FN_2O_5$ olup, moleküler ağırlığı 246,19 g/mol'dür (5). CAS kayıt numarası 50-91-9'dur (2).

Yapısal Konfigürasyon ve Atomik Özellikler

FUDR molekülü, bir pirimidin bazı olan 5-florourasil'in (5-FU), N1-glikozidik bağ ile bir deoksiriboz şekerine (2'-deoksi-D-riboz) kovalent bağlanmasıyla oluşur (6).

Urasil bazının 5. karbon pozisyonundaki hidrojen atomu, bir flor atomu (F) ile yer değiştirmiştir (7). Flor atomunun Van der Waals yarıçapı (1,47 Å), hidrojen atomuna (1,20 Å) sterik olarak oldukça benzerdir (7). Bu sferik benzerlik, molekülün enzimler (özellikle timidilat sentaz) tarafından doğal substrat (deoksiuridin) sanılarak aktif bölgeye alınmasını sağlar; bu durum "Truva Atı" mekanizması olarak tanımlanır (8). Ancak flor, hidrojenden çok daha elektronegatiftir ve Karbon-Flor (C-F) bağı, biyokimyasal olarak son derece kararlı ve kırılması zor bir bağdır. Bu özellik, timidilat sentaz enzimi ile etkileşimde katalitik döngünün tamamlanmasını engelleyerek enzimin irreversibl inhibisyonuna yol açar (9).

5-FU'dan farklı olarak, halihazırda bir nükleosid yapısındadır. Bu özellik, hücre zarındaki nükleosid taşıyıcı proteinler (hENT1, hCNT) tarafından tanınmasını ve hücre içine 5-FU'ya kıyasla daha etkin ve hızlı bir şekilde taşınmasını sağlar (10, 11).

Fizikokimyasal Özellikler

FUDR, fiziksel ve kimyasal özellikleri, ilacın formülasyonu, saklanması ve uygulanması açısından kritik

[1] Uzm. Dr., Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, ahmetunal366@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-0703-0192

DOI: 10.37609/akya.4400.c21627

ceki dozun yaklaşık %50'si ile yeniden başlatılır (49). Kalıcı sonlandırma kriterleri arasında ilerleyici biliyer skleroz, dirençli kolanjit atakları, doğrulanmış kalıcı misperfüzyon, kateter veya hepatik arter trombozu, refrakter pompa cebi enfeksiyonu ve hasta tarafından tolere edilemeyen toksisite yer alır (54,57). Tedavinin sonlandırılması durumunda sistemik kemoterapiye geçiş veya seçilmiş hastalarda transarteriyel kemoembolizasyon, radyoembolizasyon gibi alternatif lokal-bölgesel tedavilere yönelme multidisipliner konsey kararıyla planlanmalıdır (54,57).

ÖZEL POPÜLASYONLARDA KULLANIM VE ORGAN YETMEZLİĞİ

Gebelik ve Emzirme Döneminde Kullanım

FUDR'un, FDA gebelik kategorisi D olarak sınıflandırılmıştır (60). İlacın teratojenik ve embriyotoksik etkileri hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (60,61). DNA sentezi inhibisyonu mekanizması nedeniyle, gelişmekte olan fetüs üzerinde ciddi malformasyonlara veya fetal ölüme neden olma potansiyeli yüksektir (61). Bu nedenle, gebe kadınlarda kullanımı kontrendikedir (60). Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların tedavi sırasında etkili kontrasepsiyon yöntemleri kullanması şarttır (61).

FUDR'un insan sütüne geçip geçmediği bilinmemekle birlikte (60), potansiyel ciddi yan etkileri nedeniyle tedavi sırasında emzirme önerilmez (62).

Böbrek Yetmezliğinde Doz Ayarlaması

FUDR ve metabolitleri (5-FU ve katabolitleri) bir miktar renal yolla atılsa da, ilacın ana eliminasyon yolu hepatik metabolizmadır (21,63). Hafif/orta yetmezlikte genellikle doz ayarlaması gerekmez ancak hasta toksisite açısından (özellikle miyelosüpresyon) yakından izlenmelidir (63,64). Ağır yetmezlik mevcutsa spesifik bir doz şeması tanımlanmamış olmakla birlikte, FUDR'un sistemik klirensinin azalabileceği ve toksisite riskinin artabileceği göz önünde bulundurularak dikkatli olunmalı veya doz azaltılmalıdır (64). Hemodiyaliz ile ilacın veya metabolitlerinin ne ölçüde temizlendiğine dair veri sınırlıdır (63,65); genellikle doz sonrası diyaliz önerilmez (65).

Karaciğer Yetmezliğinde Doz Ayarlaması

FUDR hepatik arteriyel yolla verildiğinde yüksek oranda karaciğerde metabolize edildiği için, karaciğer fonksiyon bozukluğu ilacın farmakokinetiğini ve toksisitesini doğrudan etkiler (21,29,66).

Karaciğer fonksiyon bozukluğunda veya sirozlu hastalarda, ilacın hepatik ekstraksiyon oranı düşebilir (21,29). Bu durum, sistemik dolaşıma daha fazla ilaç geçmesine ve beklenmedik kemik iliği veya GİS toksisitesine yol açabilir (66). İleri evre karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh B ve C) HAI tedavisi genellikle kontrendikedir veya çok düşük dozlarla (örneğin %50 azaltılmış) başlanmalıdır (66,67). Serum bilirubin düzeyinin >1,5 mg/dL olduğu durumlarda tedaviye başlanmamalı veya ara verilmelidir (67,68). Bilirubin seviyesi normale dönene kadar ilaç tekrar başlanmamalıdır ve tekrar başlandığında doz %50 azaltılmalıdır (68).

KAYNAKLAR

1. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 5790: Floxuridine. Accessed 1 Feb 2026.
2. O'Neil MJ. *The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals.* 15th ed. Cambridge: RSC Publishing; 2013.
3. ChemicalBook. Floxuridine Product Properties. Accessed 1 Feb 2026.
4. Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic Acids Res.* 2018;46:D1074–82.
5. Heidelberger C, Chaudhuri NK, Danneberg P, et al. Fluorinated pyrimidines, a new class of tumour-inhibitory compounds. *Nature.* 1957;179:663–6.
6. Hagmann WK. The many roles for fluorine in medicinal chemistry. *J Med Chem.* 2008;51(15):4359–69.
7. Bredereck H, Simchen G. Fluorinated uracils. *J Phys Chem.* 1964;68:441–51.
8. Cohen SS, Flaks JG, Barner HD, et al. The mode of action of 5-fluorouracil and its derivatives. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1958;44:1004–12.
9. Danenberg PV. Thymidylate synthetase — a target enzyme in cancer chemotherapy. *Biochim Biophys Acta.* 1977;473:273–302.
10. Vaisman A, Varchenko M, Saidkhodjaev A, et al. The role of hENT1 and hCNT1 transporters in the uptake of nucleoside analogs in human cells. *Mol Cancer Ther.* 2012;11:753–62.
11. Appak Başköy S, Khunkhuna A, Scuric B, et al. Characterization of equilibrative nucleoside transport of the pancreatic cancer cell line Panc-1. *Turk J Pharm Sci.* 2024;21:167–73.
12. Sadjak A, Wintersteiger R. Stability of floxuridine in solutions for hepatic arterial infusion. *Int J Pharm.* 1995;113:215–9.
13. Smith JA, et al. Stability of leucovorin calcium and floxuridine mixtures. *Am J Hosp Pharm.* 1989;46:2285–9.

14. Keller S, Ensminger WD. In vivo stability of floxuridine within a totally implantable pump system. *Cancer.* 1982;49:1176–80.
15. Wishart DS, et al. DrugBank 5.0 update. *Nucleic Acids Res.* 2018;46:D1074–82.
16. Kim S, et al. PubChem 2023 update. *Nucleic Acids Res.* 2023.
17. Vaisman A, et al. *Mol Cancer Ther.* 2012;11:753–62.
18. Appak Başköy S, et al. *Turk J Pharm Sci.* 2024;21:167–73.
19. Cohen SS, et al. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1958;44:1004–12.
20. Danenberg PV. *Biochim Biophys Acta.* 1977;473:273–302.
21. Ensminger WD, et al. A clinical-pharmacological evaluation of hepatic arterial infusion of 5-fluoro-2'-deoxyuridine and 5-fluorouracil. *Cancer Res.* 1978;38:3784–92.
22. Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nat Rev Cancer.* 2003;3:330–8.
23. Santi DV, McHenry CS, Sommer H. Mechanism of interaction of thymidylate synthetase with 5-fluorodeoxyuridylate. *Biochemistry.* 1974;13:471–81.
24. Hyatt DC, Maley F, Montfort WR. Use of strain in a stereospecific catalytic mechanism: crystal structures of Escherichia coli thymidylate synthase bound to FdUMP and methylenetetrahydrofolate. *Biochemistry.* 1997;36:4585–94.
25. Wyatt MD, Wilson DM 3rd. Participation of DNA repair in the response to 5-fluorouracil. *Cell Mol Life Sci.* 2009;66:788–99.
26. Houghton JA, Harwood FG, Tillman DM. Thymineless death in colon carcinoma cells is mediated via Fas signaling. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94:8144–9.
27. Cohen SS, et al. (FdUTP incorporation). *Proc Natl Acad Sci USA.* 1958;44:1004–12.
28. Diasio RB, Harris BE. Clinical pharmacology of 5-fluorouracil. *Clin Pharmacokinet.* 1989;16:215–37.
29. Ensminger WD, Gyves JW. Clinical pharmacology of hepatic arterial chemotherapy. *Semin Oncol.* 1983;10:176–82.
30. Sigurdson ER, Ridge JA, Kemeny N, Daly JM. Tumor and liver drug uptake following hepatic artery and portal vein infusion. *J Clin Oncol.* 1987;5:1836–40.
31. Kemeny N. Regional chemotherapy of colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 1995;31A:1271–6.
32. Power DG, Kemeny NE. The role of floxuridine in metastatic liver disease. *Mol Cancer Ther.* 2009;8:1015–25.
33. Kemeny N, Huang Y, Cohen AM, et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med.* 1999;341:2039–48.
34. Kemeny NE, Gonen M. Hepatic arterial infusion after liver resection. *N Engl J Med.* 2005;352:734–5.
35. Kemeny NE, Melendez FD, Capanu M, et al. Conversion to resectability using hepatic artery infusion plus systemic chemotherapy for unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009;27:3465–71.
36. D'Angelica MI, Correa-Gallego C, Paty PB, et al. Phase II trial of hepatic artery infusional and systemic chemotherapy for unresectable hepatic metastases from colorectal cancer: conversion to resection and long-term outcomes. *Ann Surg.* 2015;261:353–60.
37. Kemeny N, Niedzwiecki D, Hollis DR, et al. Hepatic arterial infusion versus systemic therapy for hepatic metastases from colorectal cancer: a randomized trial of efficacy, quality of life, and molecular markers (CALGB 9481). *J Clin Oncol.* 2006;24:1395–403.
38. National Library of Medicine. A2222 (PUMP-2): A Phase III Randomized Trial of Hepatic Arterial Infusion (HAI) Pump Chemotherapy plus Systemic Therapy vs Systemic Therapy Alone for Unresectable Colorectal Liver Metastases. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05261343.
39. Cercek A, Boerner T, Tan BR, et al. Hepatic arterial infusion of floxuridine plus systemic gemcitabine and oxaliplatin in unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol.* 2020;6:60–7.
40. Labadie KP, Melstrom LG, et al. Reduced floxuridine dose limits hepatobiliary toxicity without negatively impacting survival after resection of colorectal cancer liver metastases. *Ann Surg Oncol.* 2025;32:9526–33.
41. Creasy JM, Kemeny NE, Capanu M, et al. Reduced floxuridine dose and hepatobiliary toxicity after liver resection. *Ann Surg Oncol.* 2025;32:115–25.
42. Ludwig J, Kim CH, Wiesner RH, Krom RA. Floxuridine-induced sclerosing cholangitis: an ischemic cholangiopathy? *Hepatology.* 1989;9:215–8.
43. Nakanuma Y, Harada K, Sato Y, et al. Tutorial review for understanding of cholangiopathy. *Int J Hepatol.* 2012;2012:547840.
44. Deltenre P, Valla D. Ischemic cholangiopathy. *J Hepatol.* 2006;44:806–17.
45. Mourad MM, Liossis C, Gunson BK, et al. Aetiology and risk factors of ischaemic cholangiopathy after liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2014;20:6159–69.
46. Ito K, Ito H, Kemeny NE, et al. Biliary sclerosis after hepatic arterial infusion pump chemotherapy for colorectal cancer liver metastasis. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:1609–17.
47. Hohn DC, Stagg RJ, Friedman MA, et al. Biliary sclerosis in patients receiving hepatic arterial infusions of floxuridine. *Gastroenterology.* 1985;88:95–102.
48. Shapera E, Ross S, Pattilachan T, Christodoulou M, Sucandy I. Robotic biliary stricturoplasty and Roux-en-Y hepaticojejunostomy after hepatic artery infusion pump injury. *Ann Surg Oncol.* 2024;31(7):4449–4451. doi:10.1245/s10434-024-15258-0.
49. Pietrosi G, Vizzini GB, Cintorino D, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy and biliary toxicity. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35:793.
50. Doria MI Jr, Shepard KV, Levin B, Riddell RH. Liver pathology following hepatic arterial infusion chemotherapy: hepatic toxicity with floxuridine. *Cancer.* 1986;58:855–61.
51. Rao D. Hepatic Artery Infusion (HAI) Therapy with Floxuridine: Clinical Management Guidelines. Intera Oncology Technical Bulletin; 2023.
52. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Hepatic Arterial Infusion Pump Chemotherapy Dosing Guidelines. Updated Jan 2025.
53. Ito K, Kemeny NE. Gastroduodenal toxicity after hepatic arterial infusion chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:1609–17.
54. Allen PJ, Nissan A, Picon AI, Kemeny N, et al. Technical complications and durability of hepatic artery infusion pumps for unresectable colorectal liver metastases: an institutional experience of 544 consecutive cases. *J Am Coll Surg.* 2005;201(1):57–65. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2005.03.019.
55. Sofocleous CT, Randazzo C, Petre EN, et al. Technetium-99m macroaggregated albumin perfusion scintigraphy predicts gastrointestinal toxicity from hepatic artery infusion chemotherapy. *J Vasc Interv Radiol.* 2013;24:1529–36.
56. Creasy JM, Napier KJ, Reed SA, Allen PJ, Lidsky ME, et al. Implementation of a hepatic artery infusion program: initial patient selection and perioperative outcomes of concurrent hepatic artery infusion and systemic chemotherapy for colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol.* 2020;27(13):5086–5095. doi:10.1245/s10434-020-08972-y.
57. Groot Koerkamp B, Sadot E, Kemeny NE, et al. Perioperative hepatic arterial infusion pump chemotherapy is associated with longer survival after resection of colorectal liver metastases: a propensity score analysis. *J Clin Oncol.* 2017;35(17):1938–1944. doi:10.1200/JCO.2016.71.8346.

58. Kemeny N, Seiter K, Niedzwiecki D, et al. A randomized trial of intrahepatic infusion of fluorodeoxyuridine with dexamethasone versus fluorodeoxyuridine alone in metastatic colorectal cancer. *Cancer.* 1992;69:327–34.
59. Labadie KP, Melstrom LG, et al. Reduced floxuridine dose limits hepatobiliary toxicity without negatively impacting survival after resection of colorectal cancer liver metastases. *Ann Surg Oncol.* 2025;32:9526–33.
60. U.S. Food and Drug Administration. Floxuridine Injection, USP – Prescribing Information. FDA Drug Database; updated 2024.
61. Briggs GG, Freeman RK, Towers CV, Forinash AB. *Drugs in Pregnancy and Lactation.* 11th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2017.
62. National Library of Medicine. Floxuridine. Drugs and Lactation Database (LactMed). Bethesda (MD): National Library of Medicine; updated 2024.
63. Diasio RB, Harris BE. Clinical pharmacology of 5-fluorouracil. *Clin Pharmacokinet.* 1989;16:215–37.
64. Ensminger WD, Gyves JW. Clinical pharmacology of hepatic arterial chemotherapy. *Semin Oncol.* 1983;10:176–82.
65. Connell LC, Kemeny NE. Management of liver metastases from colorectal cancer. *Oncology (Williston Park).* 2017;31:658–67.
66. Harding JJ, Kemeny NE. Hepatic arterial infusion chemotherapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer J.* 2017;23:52–6.
67. D'Angelica MI. Hepatic arterial infusion pump chemotherapy: a review of the evidence and technique. *Surg Oncol Clin N Am*. 2024;33:511–26.
68. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Internal protocol for patient selection and dose modification in hepatic dysfunction for HAI pump chemotherapy. 2024.

HİDROKSİÜRE

Mehmet Sinan AKARCA [1]

GİRİŞ

Hidroksiüre, onkoloji ve hematoloji pratiğinde uzun klinik geçmişe sahip, küçük moleküllü ve oral biyoyararlanımı yüksek bir antineoplastik ajandır (1-3). İlk dönemlerde çeşitli solid tümörlerde denenmiş olmakla birlikte, zaman içinde esas yerini hematolojik hastalıkların tedavisinde bulmuştur (4-6). Günümüzde özellikle polisitemia vera, esansiyel trombositemi, primer miyelofibrozun seçilmiş olguları ve bazı klinik durumlarda kronik miyeloid lösemide sitoredüktif amaçla kullanılmaktadır (7-17). Bunun yanında, malignite dışı endikasyonlar arasında en dikkat çekici kullanım alanı orak hücreli anemidir; bu hastalıkta ağrılı krizleri azaltması, akut göğüs sendromu sıklığını düşürmesi ve fetal hemoglobin düzeylerini artırması nedeniyle hastalık modifiye edici tedaviler arasında özel bir yer edinmiştir (18-24).

Hidroksiürenin klinik önemini korumasının başlıca nedenleri; uygulanmasının kolay olması, etkisinin görece hızlı başlaması, doz ayarlamasının pratik biçimde yapılabilmesi ve maliyetinin düşük olmasıdır (1, 3). Hedefe yönelik tedaviler ve biyolojik ajanların giderek yaygınlaştığı günümüzde dahi, özellikle belirli hasta gruplarında erişilebilir ve etkili bir tedavi seçeneği olarak değerini sürdürmektedir (10, 11, 15, 17).

MOLEKÜLER ÖZELLİKLER, FARMAKOKİNETİK VE ETKİ MEKANİZMASI

Hidroksiüre, ürenin hidroksillenmiş sentetik bir türevi olup suda iyi çözünür, oral kullanımdan sonra hızla emilir ve geniş doku dağılımı gösterir (3, 20, 25). Eliminasyonda böbrekler önemli rol oynadığından böbrek fonksiyon bozukluğunda doz azaltımı gerekir (26). İlacın temel etkisi ribonükleotid redüktazın inhibisyonudur; bunun sonucunda DNA sentezi için gerekli deoksiribonükleotid havuzu azalır, replikasyon yavaşlar ve hücreler S fazında tutulur (3, 25, 27, 28). Daha yüksek maruziyetlerde replikasyon stresi ve oksidatif hasar artarak sitotoksisite belirginleşebilir. Orak hücreli anemide ise yarar yalnızca sitoredüksiyon ile açıklanmaz; fetal hemoglobin artışı, nötrofil ve adezyon moleküllerinde azalma, eritrosit hidrasyonunda düzelme ve nitrik oksit ilişkili etkiler birlikte klinik yarara katkıda bulunur (18-24). Solid tümörlerde tarihsel olarak radyosensitizan özelliği nedeniyle ilgi görmüş, ancak bu kullanım alanı zamanla sınırlanmıştır (29-32).

HİDROKSİÜRE: KLİNİK ENDİKASYONLAR, TERAPÖTİK ETKİNLİK VE PİVOTAL ÇALIŞMALAR

Kronik Miyeloproliferatif Neoplaziler

Hidroksiüre, miyeloproliferatif neoplazilerde (PV, ET, PMF ve KML) hematolojik kontrolü sağlamak ve trombotik komplikasyon riskini azaltmak amacıyla kullanılan temel bir sitoredüktif ajandır. Polisitemia Vera ve Esansiyel Trombositemi'de yüksek riskli has-

[1] Uzm. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi, İç Hastalıkları AD., Tıbbı Onkoloji BD., akarcasinan@gmail.com, ORCID iD: 0009-0001-5513-4351

DOI: 10.37609/akya.4400.c21628

KAYNAKLAR

1. Donehower RC. An overview of the clinical experience with hydroxyurea. Semin Oncol. 1992;19(3 Suppl 9):11-9.DOI.
2. PubChem. Hydroxyurea 2026 [Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/.
3. Yarbro JW. Mechanism of action of hydroxyurea. Semin Oncol. 1992;19(3 Suppl 9):1-10.DOI.
4. Richards GJ, Jr., Chambers RG. Hydroxyurea in the treatment of neoplasms of the head and neck. A resurvey. Am J Surg. 1973;126(4):513-8.DOI: 10.1016/s0002-9610(73)80041-8.
5. Ariel IM. Therapeutic effects of hydroxyurea. Experience with 118 patients with inoperable solid tumors. Cancer. 1970;25(3):705-14.DOI:10.1002/1097-0142(197003)25:3<705::aid-cncr2820250331>3.0.co;2-d.
6. Lerner HJ, Malloy TR, Cromie W, Longo S. Hydroxyurea in stage D carcinoma of the prostate: a pilot study. The Journal of urology. 1975;114 3:425-9.DOI.
7. Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, Vestri O, Galli M, Rodeghiero F, et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. N Engl J Med. 1995;332(17):1132-6.DOI: 10.1056/nejm199504273321704.
8. Martínez-Trillos A, Gaya A, Maffioli M, Arellano-Rodrigo E, Calvo X, Díaz-Beyá M, et al. Efficacy and tolerability of hydroxyurea in the treatment of the hyperproliferative manifestations of myelofibrosis: results in 40 patients. Ann Hematol. 2010;89(12):1233-7.DOI: 10.1007/s00277-010-1019-9.
9. Alberto F, Alessandra C, Arianna M, Arianna G, Guido F, Valerio De S, et al. Clinical outcomes under hydroxyurea treatment in polycythemia vera: a systematic review and meta-analysis. Haematologica. 2019;104(12):2391-9.DOI: 10.3324/haematol.2019.221234.
10. Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, Krochmalczyk D, Gercheva-Kyuchukova L, Egyed M, et al. Ropeginterferon alfa-2b versus standard therapy for polycythaemia vera (PROUD-PV and CONTINUATION-PV): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial and its extension study. Lancet Haematol. 2020;7(3):e196-e208.DOI: 10.1016/s2352-3026(19)30236-4.
11. Green A, Campbell P, Buck G, Wheatley K, East C, Bareford D, et al. The Medical Research Council PT1 Trial in Essential Thrombocythemia. Blood. 2004;104(11):6.DOI: https://doi.org/10.1182/blood.V104.11.6.6.
12. Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Knoops L, et al. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. Leukemia. 2016;30(8):1701-7.DOI: 10.1038/leu.2016.148.
13. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2025 update on diagnosis, therapy, and monitoring. American Journal of Hematology. 2024;99(11):2191-212.DOI: https://doi.org/10.1002/ajh.27443.
14. Kennedy B. Hydroxyurea therapy in chronic myelogenous leukemia. Cancer. 1972;29:1052-6.DOI.
15. Lange T, Niederwieser C, Gil A, Krahl R, von Grünhagen U, Al-Ali HK, et al. No advantage of Imatinib in combination with hydroxyurea over Imatinib monotherapy: a study of the East German Study Group (OSHO) and the German CML study group. Leuk Lymphoma. 2020;61(12):2821-30.DOI: 10.1080/10428194.2020.1786556.
16. Najean Y, Rain JD, Lejeune F, Echard M, Fermand JP, Gruyer P, et al. [Treatment of polycythemia. II.--Comparison of hydroxyurea with pipobroman in 294 patients less than 65 years of age]. Ann Med Interne (Paris). 1998;149(2):94-100.DOI.
17. Verstovsek S, Kiladjian J-J, Sandor V, Lukawy J, Li J, He S, et al. RESPONSE: A randomized, open-label, phase III study of ruxolitinib in polycythemia vera (PV) patients resistant to or intolerant of hydroxyurea (HU). Journal of Clinical Oncology. 2012;30(15_suppl):TPS6643-TPS.DOI: 10.1200/jco.2012.30.15_suppl.tps6643.
18. Ambrose EE, Latham TS, Songoro P, Charles M, Lane AC, Stuber SE, et al. Hydroxyurea with dose escalation for primary stroke risk reduction in children with sickle cell anaemia in Tanzania (SPHERE): an open-label, phase 2 trial. Lancet Haematol. 2023;10(4):e261-e71.DOI: 10.1016/s2352-3026(22)00405-7.
19. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, et al. Effect of Hydroxyurea on the Frequency of Painful Crises in Sickle Cell Anemia. New England Journal of Medicine. 1995;332(20):1317-22.DOI: doi:10.1056/NEJM199505183322001.
20. Cokic VP, Smith RD, Beleslin-Cokic BB, Njoroge JM, Miller JL, Gladwin MT, et al. Hydroxyurea induces fetal hemoglobin by the nitric oxide-dependent activation of soluble guanylyl cyclase. J Clin Invest. 2003;111(2):231-9.DOI: 10.1172/jci16672.
21. King SB. A role for nitric oxide in hydroxyurea-mediated fetal hemoglobin induction. J Clin Invest. 2003;111(2):171-2.DOI: 10.1172/jci17597.
22. McGann PT, Ware RE. Hydroxyurea for sickle cell anemia: what have we learned and what questions still remain? Curr Opin Hematol. 2011;18(3):158-65.DOI: 10.1097/MOH.0b013e32834521dd.
23. McGann PT, Williams TN, Olupot-Olupot P, Tomlinson GA, Lane A, Luís Reis da Fonseca J, et al. Realizing effectiveness across continents with hydroxyurea: Enrollment and baseline characteristics of the multicenter REACH study in Sub-Saharan Africa. Am J Hematol. 2018;93(4):537-45.DOI: 10.1002/ajh.25034.
24. Wang WC, Ware RE, Miller ST, Iyer RV, Casella JF, Minniti CP, et al. Hydroxycarbamide in very young children with sickle-cell anaemia: a multicentre, randomised, controlled trial (BABY HUG). Lancet. 2011;377(9778):1663-72.DOI: 10.1016/s0140-6736(11)60355-3.
25. Saban N, Bujak M. Hydroxyurea and hydroxamic acid derivatives as antitumor drugs. Cancer chemotherapy and pharmacology. 2009;64:213-21.DOI: 10.1007/s00280-009-0991-z.
26. Enzama H, Cvijic S, Kiptoo J, Grasela TH, Mukonzo J, Haworth IS. Physiologically based pharmacokinetic modeling of hydroxyurea: Implications for dose adjustment in patients with renal insufficiency. Journal of Pharmaceutical Sciences. 2025; 114(11): 104004. DOI: https:// doi.org/ 10.1016/j.xphs.2025.104004.
27. Crona M, Codó P, Jonna VR, Hofer A, Fernandes AP, Tholander F. A ribonucleotide reductase inhibitor with deoxyribonucleoside-reversible cytotoxicity. Mol Oncol. 2016;10(9):1375-86.DOI: 10.1016/j.molonc.2016.07.008.
28. Musiałek MW, Rybaczek D. Hydroxyurea-The Good, the Bad and the Ugly. Genes (Basel). 2021;12(7):1096.DOI: 10.3390/genes12071096.
29. Kuo ML, Kunugi KA, Lindstrom MJ, Kinsella TJ. The interaction of hydroxyurea and ionizing radiation in human cervical carcinoma cells. Cancer J Sci Am. 1997;3(3):163-73.DOI.
30. Lilienthal I, Tao S, Nilsson C, Leonard E, Zhang R, Sorteberg AL, et al. Addition of hydroxyurea (hydroxycarbamide) enhances the efficacy of fludarabine/cytarabine-based salvage regimens against acute myeloid leukaemia. Br J Haematol. 2025;207(6):2462-74.DOI: 10.1111/bjh.70180.
31. Madaan K, Kaushik D, Verma T. Hydroxyurea: a key player in cancer chemotherapy. Expert Rev Anticancer Ther. 2012;12(1):19-29.DOI: 10.1586/era.11.175.
32. Mamez AC, Raffoux E, Chevret S, Lemiale V, Boissel N, Canet E, et al. Pre-treatment with oral hydroxyurea prior to intensive

chemotherapy improves early survival of patients with high hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia. Leuk Lymphoma. 2016;57(10):2281-8.DOI: 10.3109/10428194.2016.1142083.
33. Hreshchyshyn MM, Aron BS, Boronow RC, Franklin EW, Shingleton HM, Blessing JA. Hydroxyurea or placebo combined with radiation to treat stages iiib and iv cervical cancer confined to the pelvis. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. 1979;5(3):317-22.DOI: https://doi.org/10.1016/0360-3016(79)91209-4.
34. Lee AM, Weaver AN, Acosta P, Harris L, Bowles DW. Review of Current and Future Medical Treatments in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. Cancers (Basel). 2024;16(20):3488.DOI: 10.3390/cancers16203488.
35. Vias P, Gupta M, Seam R, Manish G, Vikas F, Siddharth V, et al. Concurrent Chemoradiotherapy with Hydroxyurea vs Cisplatin in locally advanced Head and Neck Cancers. Journal of Medical Science And clinical Research. 2018;6(9):648-53. DOI: 10.18535/jmscr/v6i9.114.
36. Vokes EE, Haraf DJ, Panje WR, Schilsky RL, Weichselbaum RR. Hydroxyurea with concomitant radiotherapy for locally advanced head and neck cancer. Semin Oncol. 1992;19(3 Suppl 9):53-8.DOI.
37. Vokes EE, Panje WR, Schilsky RL, Mick R, Awan AM, Moran WJ, et al. Hydroxyurea, fluorouracil, and concomitant radiotherapy in poor-prognosis head and neck cancer: a phase I-II study. J Clin Oncol. 1989;7(6):761-8.DOI: 10.1200/jco.1989.7.6.761.
38. Vokes EE, Panje WR, Weichselbaum RR, Schilsky RL, Moran WJ, Awan AM, et al. Concomitant hydroxyurea, 5-fluorouracil, and radiation therapy for recurrent head and neck cancer: early results. Otolaryngol Head Neck Surg. 1988;98(4):295-8. DOI: 10.1177/019459988809800404.
39. Piver M, Khalil M, Emrich LJ. Hydroxyurea plus pelvic irradiation versus placebo plus pelvic irradiation in nonsurgically staged stage IIIB cervical cancer. J Surg Oncol. 1989;42(2):120-5.DOI: 10.1002/jso.2930420211.
40. Piver MS, Barlow JJ, Vongtama V, Blumenson L. Hydroxyurea as a radiation sensitizer in women with carcinoma of the uterine cervix. Am J Obstet Gynecol. 1977;129(4):379-83.DOI: 10.1016/0002-9378(77)90580-4.
41. Stehman FB, Bundy BN, Thomas G, Keys HM, d'Ablaing G, Fowler WC, et al. Hydroxyurea versus misonidazole with radiation in cervical carcinoma: long-term follow-up of a Gynecologic Oncology Group trial. Journal of Clinical Oncology. 1993;11(8):1523-8.DOI: 10.1200/jco.1993.11.8.1523.
42. Piver MS, Barlow JJ, Vongtama V, Blumenson L. Hydroxyurea: a radiation potentiator in carcinoma of the uterine cervix. A randomized double-blind study. Am J Obstet Gynecol. 1983;147(7):803-8.DOI: 10.1016/0002-9378(83)90043-1.
43. Symonds P, Kirwan J, Williams C, Humber C, Tierney J, Green J, et al. Concomitant hydroxyurea plus radiotherapy versus radiotherapy for carcinoma of the uterine cervix. Cochrane Database Syst Rev. 2004;2004(1):Cd003918.DOI: 10.1002/14651858.CD003918.pub2.
44. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. N Engl J Med. 1999;340(15):1144-53.DOI: 10.1056/nejm199904153401502.
45. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler WC, Jr., et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol. 1999;17(5):1339-48.DOI: 10.1200/jco.1999.17.5.1339.
46. Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. N Engl J Med. 1999;340(15):1137-43.DOI: 10.1056/nejm199904153401501.
47. Schrell UM, Rittig MG, Anders M, Koch UH, Marschalek R, Kiesewetter F, et al. Hydroxyurea for treatment of unresectable and recurrent meningiomas. II. Decrease in the size of meningiomas in patients treated with hydroxyurea. J Neurosurg. 1997;86(5):840-4.DOI: 10.3171/jns.1997.86.5.0840.
48. Newton HB, Slivka MA, Stevens C. Hydroxyurea chemotherapy for unresectable or residual meningioma. J Neurooncol. 2000;49(2):165-70.DOI: 10.1023/a:1026770624783.
49. Mason WP, Gentili F, Macdonald DR, Hariharan S, Cruz CR, Abrey LE. Stabilization of disease progression by hydroxyurea in patients with recurrent or unresectable meningioma. J Neurosurg. 2002;97(2):341-6.DOI: 10.3171/jns.2002.97.2.0341.
50. Kao J, Genden EM, Gupta V, Policarpio EL, Burri RJ, Rivera M, et al. Phase 2 trial of concurrent 5-fluorouracil, hydroxyurea, cetuximab, and hyperfractionated intensity-modulated radiation therapy for locally advanced head and neck cancer. Cancer. 2011;117(2):318-26.DOI: 10.1002/cncr.25374.
51. Seiwert TY, Haraf DJ, Cohen EE, Stenson K, Witt ME, Dekker A, et al. Phase I study of bevacizumab added to fluorouracil- and hydroxyurea-based concomitant chemoradiotherapy for poor-prognosis head and neck cancer. J Clin Oncol. 2008;26(10):1732-41.DOI: 10.1200/jco.2007.13.1706.
52. Teng J, Hejazi S, Hiddingh L, Carvalho L, de Gooijer MC, Wakimoto H, et al. Recycling drug screen repurposes hydroxyurea as a sensitizer of glioblastomas to temozolomide targeting de novo DNA synthesis, irrespective of molecular subtype. Neuro Oncol. 2018;20(5):642-54.DOI: 10.1093/neuonc/nox198.
53. Bankar A, Pettit K, Shatzel J, Yacoub A, Pemmaraju N, Gill H, et al. VERIFY: A randomized controlled phase 3 study of the hepcidin mimetic rusfertide (PTG-300) in patients with polycythemia vera (PV). Journal of Clinical Oncology. 2024;42(16_suppl):TPS6592-TPS.DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.TPS6592.
54. Dresemann G. Imatinib and hydroxyurea in pretreated progressive glioblastoma multiforme: a patient series. Annals of Oncology. 2005;16(10):1702-8.DOI: 10.1093/annonc/mdi317.
55. Foli A, Lori F, Maserati R, Tinelli C, Minoli L, Lisziewicz J. Hydroxyurea and didanosine is a more potent combination than hydroxyurea and zidovudine. Antivir Ther. 1997;2(1):31-8.DOI.
56. Sugimoto Y. P99-2 Phase 3 study of bomedemstat versus hydroxyurea in patients with essential thrombocythemia naive to cytoreductive therapy. Annals of Oncology. 2025;36:S1762. DOI: 10.1016/j.annonc.2025.08.427.
57. Ishiguro T, Takeda K, Takayanagi D, Mura E, Suzuki R, Tsurui T, et al. Immune Stress-induced Tumor Mutation Burden and Neoantigen Expression in 4T1 Mammary Cancer Cells: A Potential Mechanism for Long-term Survival in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. Cancer Genomics Proteomics. 2025;22(1):1-12.DOI: 10.21873/cgp.20481.
58. Conrado FO, Weeden AL, Speas AL, Leissinger MK. Macrocytosis secondary to hydroxyurea therapy. Veterinary Clinical Pathology. 2017;46(3):451-6.DOI: https://doi.org/10.1111/vcp.12511.
59. Bulte CA, Hoegler KM, Kutlu Ö, Khachemoune A. Hydroxyurea: a reappraisal of its cutaneous side effects and their management. International Journal of Dermatology. 2021;60(7):810-7.DOI: https://doi.org/10.1111/ijd.15302.

60. Dacey MJ, Callen JP. Hydroxyurea-induced dermatomyositis-like eruption. Journal of the American Academy of Dermatology. 2003;48(3):439-41.DOI: https://doi.org/10.1067/mjd.2003.74.
61. Kim S-Y. Adverse effects of hydroxyurea used for the treatment of myeloproliferative neoplasms. Journal of the Korean Medical Association. 2023;66:253-7.DOI: 10.5124/jkma.2023.66.4.253.
62. Bath H, Jawandha K, Elhassan MG. Hydroxyurea-Induced Acute Pancreatitis. Cureus. 2022;14(6):e26132.DOI: 10.7759/cureus.26132.
63. Wang R, Shallis RM, Stempel JM, Huntington SF, Zeidan AM, Gore SD, et al. Second malignancies among older patients with classical myeloproliferative neoplasms treated with hydroxyurea. Blood Adv. 2023;7(5):734-43.DOI: 10.1182/bloodadvances.2022008259.
64. Mascarenhas J, Kosiorek HE, Prchal JT, Rambaldi A, Berenzon D, Yacoub A, et al. A randomized phase 3 trial of interferon-α vs hydroxyurea in polycythemia vera and essential thrombocythemia. Blood. 2022;139(19):2931-41.DOI: 10.1182/blood.2021012743.
65. Sanchez-Palacios C, Guitart J. Hydroxyurea-associated squamous dysplasia. J Am Acad Dermatol. 2004;51(2):293-300. DOI: 10.1016/j.jaad.2003.11.059.
66. Berthaut I, Bachir D, Kotti S, Chalas C, Stankovic K, Eustache F, et al. Adverse effect of hydroxyurea on spermatogenesis in patients with sickle cell anemia after 6 months of treatment. Blood. 2017;130(21):2354-6.DOI: 10.1182/blood-2017-03-771857.
67. Internullo M, Giannelli V, Sardo L, Antonaglia C, Villani T, Angelici E, et al. Hydroxyurea-induced interstitial pneumonitis: case report and review of the literature. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2014;18(2):190-3.DOI.
68. Quintás-Cardama A, Pérez-Encinas M, Gonzalez S, Bendaña A, Bello JL. Hydroxyurea-induced acute interstitial pneumonitis in a patient with essential thrombocythemia. Ann Hematol. 1999;78(4):187-8.DOI: 10.1007/s002770050498.
69. McCarthy WF, Gable J, Lawrence J, Thompson M, Investigators TARCoAA. A retrospective study to determine if hydroxyurea augmentation of antiretroviral drug regimens that contain ddI and/or d4T increases the risk of developing peripheral neuropathy in HIV-1 infected individuals. Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2000;9(1):49-53.DOI: https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1557(200001/02)9:1<49::AID-PDS465>3.0.CO;2-C.
70. Ware RE, Marahatta A, Ware JL, McElhinney K, Dong M, Vinks AA. Hydroxyurea Exposure in Lactation: a Pharmacokinetics Study (HELPS). J Pediatr. 2020;222:236-9.DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.02.002.
71. Anand A, Singh AA, Elhence A, Vaishnav M, Biswas S, Gunjan D, et al. Prevalence and Predictors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Family Members of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. J Clin Exp Hepatol. 2022;12(2):362-71.DOI: 10.1016/j.jceh.2021.07.013.
72. Zhou B, Hsu N-Y, Pan B, Doroshow J, Yen Y. Overexpression of Ribonucleotide Reductase in Transfected Human KB Cells Increases Their Resistance to Hydroxyurea: M2 but not M1 Is Sufficient to Increase Resistance to Hydroxyurea in Transfected Cells. Cancer research. 1995;55:1328-33.DOI.

BLEOMİSİN

Tuğçe Kübra GÜNEŞ ÇAPAR [1]

GİRİŞ

Bleomisin, ilk kez 1960'lı yıllarda *Streptomyces verticillus* adlı toprak kökenli bir mikroorganizmadan izole edilmiş, antitümör etkinliğe sahip glikopeptid yapılı bir antibiyotiktir (1). Klinik pratikte bleomisin terimi, aslında birbirine yapısal olarak benzeyen ancak biyolojik aktivitesi farklılık gösterebilen bleomisin fraksiyonlarının bir karışımını ifade eder. Bu fraksiyonlar arasında en yaygın ve klinikte kullanılan formlar bleomisin A_2 ve bleomisin B_2'dir (1).

Bleomisin, sitotoksik kemoterapötikler arasında benzersiz bir konuma sahiptir. Antitümör etkisini esas olarak DNA hasarı üzerinden gösterirken, hücre siklusunun spesifik bir fazına özgü olmamakla birlikte özellikle G_2 ve M fazlarında daha belirgin sitotoksisite oluşturur (2). Bu özellik, bleomisinin kombine kemoterapi rejimlerinde farklı etki mekanizmalarına sahip ajanlarla birlikte kullanılmasını mümkün kılmıştır.

Kimyasal yapısı incelendiğinde bleomisin; DNA'ya bağlanmadan sorumlu bithiazole bölgesi (3), metal iyonlarını (özellikle Fe^{2+}) şelatlayan metal bağlayıcı domain (2), hücre membranından geçişte rol oynayan karbonhidrat yan zinciri olmak üzere fonksiyonel açıdan farklı bölümlerden oluşur. Bu kompleks yapı, bleomisinin hem biyolojik aktivitesini hem de toksisite profilini belirleyen temel unsurdur.

Farmakokinetik açıdan bleomisin, vücutta sınırlı metabolizmaya uğrayan ve büyük oranda böbrekler aracılığıyla atılan bir ajandır. İlacın inaktivasyonundan sorumlu başlıca enzim bleomisin hidrolazdır. Bu enzimin akciğer ve deri dokusunda düşük düzeyde bulunması, bleomisinin karakteristik toksisiteleri olan pulmoner toksisite ve kutanöz yan etkilerin biyolojik temelini oluşturur. Buna karşılık, testis dokusunda bleomisin hidrolaz aktivitesinin görece yüksek olması, germ hücreli tümörlerde bleomisinin etkinliğini açıklamaya katkıda bulunabilecek biyolojik faktörlerden biri olarak öne sürülmüştür.

Klinik onkolojide bleomisin; özellikle testis kanseri, Hodgkin lenfoma ve bazı skuamöz hücreli karsinomların tedavisinde önemli bir yere sahiptir. En bilinen kullanım alanı, sisplatin ve etoposid ile birlikte uygulanan BEP (bleomisin, sisplatin ve etoposid) rejimidir (4). Bu rejim, metastatik testis kanserinde kür oranlarını dramatik biçimde artırmış ve bleomisinin onkoloji tarihinde kalıcı bir yer edinmesini sağlamıştır.

Antitümör etkinliğine karşın bleomisin, özellikle dozla ilişkili ve potansiyel olarak yaşamı tehdit edebilen pulmoner toksisite riski nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır. Bu özgün toksisite profili, bleomisinin diğer sitotoksik ajanlardan ayrılmasına neden olmuş ve klinik kullanımında hasta seçimi, doz ayarlaması ve yakın izlem gerekliliğini ön plana çıkarmıştır.

ETKİ MEKANİZMASI

Bleomisin, antitümör etkisini esas olarak DNA hasarı oluşturarak gösteren sitotoksik bir ajandır. Diğer

[1] Uzm. Dr., SBÜ Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, drtugcekubragunes@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-7917-2459

DOI: 10.37609/akya.4400.c21629

fibrotik değişikliklerin geliştiği olgularda steroid yanıtı sınırlı olabilir; bu durum, erken tanı ve müdahalenin önemini daha da artırmaktadır.

Oksijen Kullanımı ve Anesteziye İlişkin Özel Uyarılar

Bleomisin maruziyeti olan hastalarda yüksek konsantrasyonda oksijen uygulanması, pulmoner toksisite riskini artırabileceğinden, oksijen tedavisi yalnızca kesin endikasyon varlığında ve mümkün olan en düşük FiO_2 ile uygulanmalıdır. Bu durum özellikle cerrahi girişimler ve genel anestezi sırasında önem taşır. Bleomisin öyküsü olan hastalarda anestezi ekiplerinin bilgilendirilmesi ve oksijen titrasyonunun dikkatle yapılması önerilmektedir (6).

Bleomisin İlişkili Pulmoner Toksisite İzlem ve Müdahale

Bleomisin tedavisi planlanan tüm hastalarda tedavi öncesinde bazal solunum fonksiyon testleri (SFT) ve DLCO ölçümü yapılmalıdır. Tedavi sırasında her kür öncesi klinik sorgulama (dispne, kuru öksürük, egzersiz kapasitesi) esastır. Yeni solunumsal semptom gelişmesi veya DLCO'da ≥%20–25 düşüş saptanması durumunda bleomisin derhal kesilmeli ve ileri değerlendirme için yüksek çözünürlüklü toraks BT (HRCT) yapılmalıdır. HRCT'de interstisyel pnömonit ile uyumlu bulguların varlığında sistemik kortikosteroid tedavisi başlanmalı ve bleomisin tekrar verilmemelidir. Klinik ve fonksiyonel bulgular normal olsa dahi yüksek kümülatif dozlara yaklaşan veya risk faktörleri biriken hastalarda (ileri yaş, renal disfonksiyon) eşik daha düşük tutulmalı ve erken kesme tercih edilmelidir. Oksijen gereksinimi olan veya cerrahi/anestezi planlanan hastalarda en düşük etkili FiO_2 hedeflenmeli ve bleomisin öyküsü mutlaka ilgili ekiplere bildirilmelidir (6).

Bleomisin ve G-CSF kullanımı

Yapılan hayvan deneylerinde bleomisin ile beraber G-CSF kullanımı akciğer fibrozis riskini arttırsa da, insan çalışmalarında veriler net değildir. ABVD rejimi ile G-CSF kullanımı önerilmezken, Germ hücreli tümörlerde geçirilmiş febril nötropeni öyküsü mevcutsa hastaya bleomisin uygulamasından farklı bir günde olacak şekilde G-CSF kullanımı önerilmektedir (15-17).

Diğer Yan Etkilerin Yönetimi

Kutanöz toksisiteler: Hiperpigmentasyon, hiperkeratoz ve özellikle flagellat dermatit çoğunlukla semptomatik tedavi ile yönetilir. Topikal kortikosteroidler, antihistaminikler ve emoliyanlar kaşıntıyı azaltabilir. Şiddetli veya yaygın lezyonlarda bleomisin geçici olarak kesilmeli; lezyonlar geriledikten sonra risk–yarar dengesi yeniden değerlendirilmelidir. Kalıcı hiperpigmentasyon gelişebileceği hastaya önceden anlatılmalıdır (3).

Gastrointestinal ve ateş gibi bleomisine özgü diğer toksisiteler genellikle destekleyici tedavi ile kontrol altına alınabilir ve nadiren tedavi kesilmesini gerektirir. Bu yan etkiler çoğunlukla pulmoner toksisiteye kıyasla ikincil klinik öneme sahiptir.

KAYNAKLAR

1. Umezawa H, Ishizuka M, Maeda K, Takeuchi T. Studies on bleomycin. Cancer. 1967;20(5):891-5.
2. Hecht SM. Bleomycin: new perspectives on the mechanism of action. J Nat Prod. 2000;63(1):158-68.
3. Chen J, Stubbe J. Bleomycins: towards better therapeutics. Nat Rev Cancer. 2005;5(2):102-12.
4. Einhorn LH, Donohue JP. Improved chemotherapy in disseminated testicular cancer. J Urol. 1977;117(1):65-9.
5. Povirk LF. DNA damage and mutagenesis by radiomimetic DNA-cleaving agents: bleomycin, neocarzinostatin and other enediynes. Mutat Res. 1996;355(1-2):71-89.
6. Sleijfer S. Bleomycin - induced pneumonitis. Chest. 2001; 120 (2) : 617-24.
7. Einhorn LH. Curing metastatic testicular cancer. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002;99(7):4592-5.
8. Einhorn LH. Treatment of testicular cancer: a new and improved model. J Clin Oncol. 1990;8(11):1777-81.
9. Saxman SB, Finch D, Gonin R, Einhorn LH. Long-term follow-up of a phase III study of three versus four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin in favorable-prognosis germ-cell tumors: the Indian University experience. J Clin Oncol. 1998;16(2):702-6.
10. Daugaard G, Skoneczna I, Aass N, De Wit R, De Santis M, Dumez H, et al. A randomized phase III study comparing standard dose BEP with sequential high-dose cisplatin, etoposide, and ifosfamide (VIP) plus stem-cell support in males with poor-prognosis germ-cell cancer. An intergroup study of EORTC, GTCSG, and Grupo Germinal (EORTC 30974). Ann Oncol. 2011;22(5):1054-61.
11. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, Nissen N, Cooper MR, Henderson ES, et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. N Engl J Med. 1992;327(21):1478-84.
12. Anderson RA, Remedios R, Kirkwood AA, Patrick P, Stevens L, Clifton-Hadley L, et al. Determinants of ovarian function after response-adapted therapy in patients with advanced Hodgkin's lymphoma (RATHL): a secondary analysis of a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018;19(10):1328-37.

13. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, Fosså A, Berkahn L, Carella A, et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med. 2016;374(25):2419-29.
14. O'Sullivan JM, Huddart RA, Norman AR, Nicholls J, Dearnaley DP, Horwich A. Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patients with germ-cell tumours. Ann Oncol. 2003;14(1):91-6.
15. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, Vogelzang NJ, Einhorn LH, Loehrer PJ. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. J Clin Oncol. 1998;16(4):1287-93.
16. Fosså SD, Kaye SB, Mead GM, Cullen M, de Wit R, Bodrogi I, et al. Filgrastim during combination chemotherapy of patients with poor-prognosis metastatic germ cell malignancy. European Organization for Research and Treatment of Cancer, Genito-Urinary Group, and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party, Cambridge, United Kingdom. J Clin Oncol. 1998;16(2):716-24.
17. Saxman SB, Nichols CR, Einhorn LH. Pulmonary toxicity in patients with advanced-stage germ cell tumors receiving bleomycin with and without granulocyte colony stimulating factor. Chest. 1997;111(3):657-60.

MİTRAMİSİN

Erkan KAYAR [1]

GİRİŞ

Mitramisin, aureolik asit grubu antibiyotikler içerisinde yer alan, kompleks poliketid yapıya sahip doğal kaynaklı bir antitümör ajandır (1). Kimyasal olarak düzlemsel bir triklik aglikon çekirdeği ve bu çekirdeğe kovalent olarak bağlı çoklu deoksisakkarit yan zincirlerinden oluşur. Bu özgün yapı, mitramisinin DNA'nın minör oluğuna seçici biçimde bağlanmasını mümkün kılar (2,3). İlacın DNA ile etkileşimi kovalent değildir ve DNA çift sarmalında kırık ya da interkalasyon oluşturmaz; bunun yerine DNA–protein etkileşimlerini fonksiyonel düzeyde bozar (3). Mitramisinin biyolojik aktivitesi, magnezyum iyonlarının varlığına sıkı biçimde bağımlıdır. Mg^{2+} iyonları, mitramisin moleküllerinin dimerizasyonunu kolaylaştırır ve bu dimerik kompleksler GC-zengin DNA dizilerine yüksek afinite ile bağlanır (4,5). Bu bağlanma, özellikle transkripsiyonel olarak aktif promotör bölgelerinde gerçekleşir (2). İntravenöz uygulama sonrası mitramisin hızlı sistemik dağılım gösterir ve özellikle karaciğer, kemik iliği ve böbrek dokusunda belirgin konsantrasyonlara ulaşır. Bu doku dağılım paterni, ilacın klinik toksisite profilinin şekillenmesinde belirleyici rol oynar (6,7).

ETKİ MEKANİZMASI

Mitramisinin antitümör etkisinin temelinde, GC-zengin DNA dizilerine seçici bağlanma ve bu bölgelerde transkripsiyon faktörü erişiminin engellenmesi yer alır (2). Sp1 (Specificity Protein 1), mitramisinin en iyi tanımlanmış moleküler hedefidir. Sp1, hücre döngüsü ilerlemesi, DNA replikasyonu, anjiyogenez, metabolik adaptasyon ve anti-apoptotik sinyallerin düzenlenmesinde kritik rol oynayan çok sayıda genin transkripsiyonunu kontrol eder (8). Kanser hücrelerinde Sp1 ekspresyonu ve aktivitesi sıklıkla artmıştır ve bu durum agresif biyolojik davranış, tedavi direnci ve kötü prognoz ile ilişkilidir (8). Mitramisin, Sp1'in GC-zengin promotör bölgelerine bağlanmasını sterik olarak engelleyerek MYC, BCL2, VEGF, TERT ve CCND1 gibi proliferasyon ve sağkalım ile ilişkili genlerin ekspresyonunu baskılar (9,10). Bu transkripsiyonel baskılama, hücre döngüsünün G1 fazında durmasına, proliferasyonun azalmasına ve uygun hücresel bağlamda apoptotik süreçlerin aktive olmasına yol açar (10). Mitramisinin etkisi yalnızca Sp1 ile sınırlı değildir. İlacın DNA'ya bağlanma profili, diğer GC-zengin bağlanma motiflerini kullanan transkripsiyon faktörlerini de dolaylı olarak etkileyebilir (2,3). Bu durum, mitramisinin geniş ancak seçici olmayan bir transkripsiyonel baskılayıcı etki oluşturmasına neden olur. İşte bu özellik, bir yandan antitümör etkinliğin temelini oluştururken, diğer yandan normal dokularda ortaya çıkan toksisitelerin biyolojik zeminini hazırlar (11).

KLİNİK ÇALIŞMALAR

Mitramisinin klinik gelişimi, modern randomize faz III çalışma paradigmasının henüz yerleşmediği

[1] Uzm. Dr., İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Erkankayar72@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-2078-1396

DOI: 10.37609/akya.4400.c21630

(2,9,10). Bununla birlikte, bu biyolojik etkinlik klinik pratiğe sürdürülebilir biçimde taşınamamış; dar terapötik pencere ve çok sistemli toksisite profili, mitramisinin klinik gelişimini sınırlayan temel faktörler olmuştur (6,7,14). Mitramisin deneyimi, transkripsiyonel hedeflerin yalnızca tümör hücrelerine özgü olmadığını ve normal dokularda da hayati fonksiyonlar üstlendiklerini açık biçimde ortaya koymuştur (8,11). Sp1 gibi yaygın ekspresyona sahip transkripsiyon faktörlerinin baskılanması, tümör hücrelerinde proliferasyonun engellenmesine katkı sağlarken; kemik iliği ve karaciğer gibi fizyolojik olarak yüksek transkripsiyonel aktiviteye sahip normal dokularda ciddi toksisitelerle sonuçlanmıştır (6,7). Klinik açıdan bakıldığında, mitramisin tedavisi sırasında hedeflenen transkripsiyonel baskının sağlanabilmesi için gerekli ilaç maruziyetinin, toksisite eşiği ile büyük ölçüde çakıştığı görülmüştür (14). Bu gözlem, mitramisinin neden modern onkoloji pratiğinde kalıcı yer bulamadığını açıklayan temel unsurlardan biridir (14). Bununla birlikte mitramisin, translasyonel onkoloji açısından değerli dersler sunan bir molekül olarak değerlendirilmelidir (11). Bu deneyim, günümüzde geliştirilen transkripsiyon, epigenetik ve kromatin düzenleyici tedavilerin neden daha yüksek seçicilik ve daha dar hedef profilleri ile tasarlanması gerektiğini de açıklamaktadır (1,11).

KAYNAKLAR

1. Portugal J (2024) Mithramycin and its analogs: molecular features and antitumor action. *Pharmacol Ther* 260:108672.
2. Remsing LL, González AM, Nur-e-Alam M, Fernández-Lozano MJ, Braña AF, Rix U, et al. (2003) Mithramycin binds to GC-rich DNA sequences and inhibits Sp1-dependent transcription. *J Am Chem Soc* 125:5745–5753.
3. Barceló F, Scotta C, Ortiz-Lombardía M, Méndez C, Salas JA, Portugal J (2007) Binding of mithramycin to DNA: structural and thermodynamic studies. *Nucleic Acids Res* 35:2215–2226.
4. Aich P, Dasgupta D (1995) Interaction of mithramycin with DNA: role of magnesium ions. *Biochemistry* 34:13734–13740.
5. Sastry M, Patel DJ (1993) Solution structure of the mithramycin–Mg2+–DNA complex. *J Mol Biol* 230:99–122.
6. Dutcher JP, Coletti D, Paietta E, Wiernik PH (1997) Plicamycin (mithramycin) in hematologic malignancies: clinical activity and toxicity. *Leuk Lymphoma* 26:1–8.
7. King DJ, Perry MC (2001) Hepatotoxicity of antitumor antibiotics. *Semin Oncol* 28:17–24.
8. Safe S, Abdelrahim M (2005) Sp1 as a target for cancer therapy. *Expert Opin Ther Targets* 9:347–360.
9. Snyder RC, Ray R, Blume S, Miller DM (1991) Mithramycin selectively inhibits transcription of the c-myc oncogene. *J Biol Chem* 266:17745–17748.
10. Blume SW, Snyder RC, Ray R, Thomas S, Koller CA, Miller DM (1991) Mithramycin inhibits Sp1 binding and induces apoptosis in cancer cells. *Cancer Res* 51:3644–3648.
11. Vizcaíno C, Núñez LE, Morís F, Portugal J (2012) Transcriptional targeting by mithramycin: biological activity and toxicity. *Curr Pharm Des* 18:2815–2828.
12. Kennedy BJ, Torkelson JL (1995) Long-term follow-up of testicular cancer treated with plicamycin. *Cancer* 75:121–127.
13. Mundy GR, Martin TJ (1982) Plicamycin therapy of malignancy-associated hypercalcemia. *N Engl J Med* 307:1361–1366.
14. Grohar PJ, Glod J, Peer CJ, Sissung TM, Arnaldez FI, Long L, et al. (2017) A phase I/II trial and pharmacokinetic study of mithramycin in refractory Ewing sarcoma and EWS–FLI1–positive tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 80:645–652.

MİTOMİSİN C

Nargiz MAJIDOVA ALTUNTASH [1]

MOLEKÜL

Mitomisin C, *Streptomyces caespitosus* kökenli, biyoreduktif aktivasyon gerektiren ve fonksiyonel olarak alkilleyici ajan benzeri davranan bir antineoplastik antibiyotiktir. Bu sınıftaki ajanlar, klinik etkilerini doğrudan değil hücre içi redüksiyon sonrası oluşan reaktif ara ürünler üzerinden gösterir. Farmakolojik açıdan mitomisin C'nin ayırt edici özelliği, prodrug benzeri yapısı nedeniyle hem etkinlik hem de toksisite profilinin tümör mikroçevresinin oksijenlenme durumu, hücresel redüktaz aktivitesi ve hasta-bağlı değişkenliklerden etkilenebilmesidir (1–5)

Mitomisin C'nin klinik onkoloji pratiğinde seçilmiş alanlarda önemli bir konuma yerleşmesinde iki ana unsur belirleyicidir. Bunlardan ilki hipoksik tümör bölgelerinde artmış aktivite gösteren özgün etki mekanizması iken, diğeri radyoterapi ve diğer sitotoksik ajanlarla kombinasyonlarda sağladığı sinerjistik etkidir (4). Anal kanal kanserinde 5-fluorourasil ile birlikte uygulanan eşzamanlı kemoradyoterapi protokollerinin (Nigro yaklaşımı) lokal kontrol ve sfinkter koruyucu tedavi başarısını artırması (6–8); non–kas invaziv mesane kanserinde intravezikal mitomisin C uygulamasının rekürrens oranlarını anlamlı şekilde azaltması (9–11); ve peritoneal metastazlarda sitoredüktif cerrahi ile birlikte uygulanan HIPEC protokollerinde seçilmiş hastalarda uzun dönem hastalık kontrolüne katkı sağlaması (12,13) bu yaklaşımı destekleyen başlıca örneklerdir.

Farmasötik olarak mitomisin C'nin intravenöz (IV) ve intravezikal formları bulunur. Uygulama yolu; endikasyon, hedef doz, birlikte kullanılan tedavi modaliteleri, lokal tedavi gereksinimi ve hasta özellikleri gibi faktörlere göre belirlenir. Klinik pratikte mitomisin C sıklıkla radyoterapi ile kombinasyon halinde IV olarak uygulanırken, mesane kanserinde intravezikal form lokal kontrol amacıyla yaygın şekilde tercih edilir; ayrıca HIPEC protokollerinde intraperitoneal uygulama, tedavi hedeflerine göre özel olarak planlanır (4,14,15).

Mitomisin C, solid tümörlerde ve belirli seçilmiş klinik senaryolarda önemli bir yer edinmiştir. Güncel standartların bir kısmında temel bileşen olarak varlığını sürdürürken, bazı endikasyonlarda daha yeni ajanların geliştirilmesi ile daha sınırlı kullanım alanına çekilmiştir. Örneğin gastrointestinal maligniteler-de modern kemoterapi kombinasyonlarının yaygınlaşması ile sistemik kullanım alanı daralmış olsa da, anal kanal kanseri ve non–kas invaziv mesane kanseri gibi alanlarda standart tedavi yaklaşımlarının bir parçası olmaya devam etmektedir (14,16,17). Buna karşın, peritoneal yüzey maligniteleri gibi özel klinik durumlarda randomize faz III kanıtın sınırlı olduğu bağlamlarda mitomisin C içeren HIPEC protokolleri; çok merkezli çalışmalar, prospektif seriler, klinik deneyim ve kılavuz önerileri doğrultusunda klinik uygulamada önemini korumaktadır (12,13).

[1] Doç. Dr., Medical Park İstanbul Onkoloji Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, nergiz.mecidova1991@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-2575-5819

DOI: 10.37609/akya.4400.c21631

tan semptomlarda tedavi aralığı uzatılabilir veya doz modifikasyonu yapılabilir (15). HIPEC uygulamalarında sıvı dengesi, elektrolitler ve abdominal komplikasyonlar açısından yakın izlem gereklidir (43).

Mitomisin C tedavisi sırasında renal fonksiyonlar düzenli olarak izlenmelidir. HÜS riski nedeniyle kreatinin artışı erken dönemde değerlendirilmeli ve gerektiğinde tedavi kesilmelidir (34). Sıvı dengesi özellikle sistemik uygulamalarda dikkatle yönetilmelidir.

Mitomisin C sonrası uzun dönem yaşayan hastalarda hematolojik ve renal fonksiyonların izlenmesi önemlidir. Geç toksisiteler nadir olmakla birlikte kemik iliği hasarı ve sekonder malignite riski göz önünde bulundurulmalıdır (43,45).

Doz ayarlamaları genellikle hematolojik toparlanma ve organ fonksiyonları temelinde yapılır. Gecikmiş trombositopeni veya ciddi toksisite gelişen hastalarda doz azaltımı veya tedavi gecikmesi uygulanabilir. Tekrarlayan toksisite durumunda alternatif tedavi stratejileri değerlendirilmelidir (15,43).

Hasta eğitimi, toksisite yönetiminin temel bileşenidir.

Hastalara:

- ateş geliştiğinde erken başvuru
- dispne veya öksürük gelişiminde bildirim
- idrar değişikliklerinin izlenmesi (intravezikal tedavide)
- antiemetik tedaviye uyum

gibi konular ayrıntılı şekilde anlatılmalıdır (43,46).

KAYNAKLAR

1. Joseph P, Jaiswal AK. A unique cytosolic activity related but distinct from NQO1 catalyses metabolic activation of mitomycin C. Br J Cancer. 2000 Apr;82(7):1305–11. doi:10.1054/bjoc.1999.1096
2. Ross D, Siegel D. The diverse functionality of NQO1 and its roles in redox control. Redox Biol. 2021 May;41:101950. doi:10.1016/j.redox.2021.101950
3. Khan AEMA, Arutla V, Srivenugopal KS. Human NQO1 as a Selective Target for Anticancer Therapeutics and Tumor Imaging. Cells. 2024 Jul 29;13(15):1272. doi:10.3390/cells13151272
4. Verweij J, Pinedo HM. Mitomycin C: mechanism of action, usefulness and limitations. Anticancer Drugs. 1990 Oct;1(1):5–13. PubMed PMID: 2131038.
5. Tomasz M. Mitomycin C: small, fast and deadly (but very selective). Chem Biol. 1995 Sep;2(9):575–9. doi:10.1016/1074-5521(95)90120-5
6. James RD, Glynne-Jones R, Meadows HM, Cunningham D, Myint AS, Saunders MP, et al. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomised, phase 3, open-label, 2×2 factorial trial. Lancet Oncol. 2013 May;14(6):516–24. doi:10.1016/S1470-2045(13)70086-X
7. Ajani JA. Fluorouracil, Mitomycin, and Radiotherapy vs Fluorouracil, Cisplatin, and Radiotherapy for Carcinoma of the Anal Canal. JAMA. 2008 Apr 23;299(16):1914. doi:10.1001/jama.299.16.1914
8. Flam M, John M, Pajak TF, Petrelli N, Myerson R, Doggett S, et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. Journal of Clinical Oncology. 1996 Sep;14(9):2527–39. doi:10.1200/JCO.1996.14.9.2527
9. Matloubieh JE, Hanelin D, Agalliu I. Comparisons of Intravesical Treatments with Mitomycin C, Gemcitabine, and Docetaxel for Recurrence and Progression of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: Updated Systematic Review and Meta-Analysis. Cancers (Basel). 2024 Dec 10;16(24):4125. doi:10.3390/cancers16244125
10. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S, Sydes MR, Birtle A, Gudjonsson S, et al. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa–pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation? Eur Urol. 2016 Feb;69(2):231–44. doi:10.1016/j.eururo.2015.05.050
11. Sylvester Rj, Oosterlınck W, Van Der Meıjden Apm. A Sıngle Immedıate Postoperatıve Instıllatıon Of Chemotherapy Decreases The Rısk Of Recurrence In Patıents Wıth Stage Ta T1 Bladder Cancer: A Meta-Analysıs Of Publıshed Results Of Randomızed Clınıcal Trıals. Journal Of Urology. 2004 Jun;171(6 Part 1):2186–90. Doi:10.1097/01.Ju.0000125486.92260.B2
12. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Slooten GW, van Tinteren H, Boot H, et al. Randomized Trial of Cytoreduction and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Versus Systemic Chemotherapy and Palliative Surgery in Patients With Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Cancer. Journal of Clinical Oncology. 2003 Oct 15;21(20):3737–43. doi:10.1200/JCO.2003.04.187
13. Parikh MS, Johnson P, Romanes JP, Freitag HE, Spring ME, Garcia-Henriquez N, et al. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Colorectal Peritoneal Metastases: A Systematic Review. Dis Colon Rectum. 2022 Jan 11;65(1):16–26. doi:10.1097/DCR.0000000000002315
14. Quénet F, Elias D, Roca L, Goéré D, Ghouti L, Pocard M, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021 Feb;22(2):256–66. doi:10.1016/S1470-2045(20)30599-4
15. Babjuk M, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, Dominguez Escrig JL, et al. European Association of Urology Guidelines on Non–muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ). Eur Urol. 2022 Jan;81(1):75–94. doi:10.1016/j.eururo.2021.08.010
16. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Azad N, Chen YJ, Ciombor KK, et al. Anal Carcinoma, Version 2.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2023 Jun;21(6):653–77. doi:10.6004/jnccn.2023.0030
17. Rao S, Guren MG, Khan K, Brown G, Renehan AG, Steigen SE, et al. Anal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2021 Sep;32(9):1087–100. doi:10.1016/j.annonc.2021.06.015
18. Van der Speeten K, Stuart OA, Chang D, Mahteme H, Sugarbaker PH. Changes induced by surgical and clinical factors

in the pharmacology of intraperitoneal mitomycin C in 145 patients with peritoneal carcinomatosis. Cancer Chemother Pharmacol. 2011 Jul 21;68(1):147–56. doi:10.1007/s00280-010-1460-4
19. Bizanek R, McGuinness BF, Nakanishi K, Tomasz M. Isolation and structure of an intrastrand cross-link adduct of mitomycin C and DNA. Biochemistry. 1992 Mar 31;31(12):3084–91. doi:10.1021/bi00127a008
20. Rockwell S, Dobrucki I, Kim E, Marrison S, Vu V. Hypoxia and Radiation Therapy: Past History, Ongoing Research, and Future Promise. Curr Mol Med. 2009 May 1;9(4):442–58. doi:10.2174/156652409788167087
21. Brown JM, Wilson WR. Exploiting tumour hypoxia in cancer treatment. Nat Rev Cancer. 2004 Jun 1;4(6):437–47. doi:10.1038/nrc1367
22. Galluzzi L, Buqué A, Kepp O, Zitvogel L, Kroemer G. Immunological Effects of Conventional Chemotherapy and Targeted Anticancer Agents. Cancer Cell. 2015 Dec;28(6):690–714. doi:10.1016/j.ccell.2015.10.012
23. Formenti SC, Demaria S. Systemic effects of local radiotherapy. Lancet Oncol. 2009 Jul;10(7):718–26. doi:10.1016/S1470-2045(09)70082-8
24. Zitvogel L, Apetoh L, Ghiringhelli F, Kroemer G. Immunological aspects of cancer chemotherapy. Nat Rev Immunol. 2008 Jan;8(1):59–73. doi:10.1038/nri2216
25. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia. Cancer. 2004 Jan 15;100(2):228–37. doi:10.1002/cncr.11882
26. Holohan C, Van Schaeybroeck S, Longley DB, Johnston PG. Cancer drug resistance: an evolving paradigm. Nat Rev Cancer. 2013 Oct;13(10):714–26. doi:10.1038/nrc3599 PubMed PMID: 24060863.
27. Al-Lazikani B, Banerji U, Workman P. Combinatorial drug therapy for cancer in the post-genomic era. Nat Biotechnol. 2012 Jul 10;30(7):679–92. doi:10.1038/nbt.2284
28. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. The Lancet. 1996 Oct;348(9034):1049–54. doi:10.1016/S0140-6736(96)03409-5
29. Flam M, John M, Pajak TF, Petrelli N, Myerson R, Doggett S, et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. Journal of Clinical Oncology. 1996 Sep;14(9):2527–39. doi:10.1200/JCO.1996.14.9.2527
30. Elias D, Gilly F, Boutitie F, Quenet F, Bereder JM, Mansvelt B, et al. Peritoneal Colorectal Carcinomatosis Treated With Surgery and Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy: Retrospective Analysis of 523 Patients From a Multicentric French Study. Journal of Clinical Oncology. 2010 Jan 1;28(1):63–8. doi:10.1200/JCO.2009.23.9285
31. Akbari M, Moghadam RS, Leili EK, Medghalchi A, Mahmoudi H. Comparison of postoperative topical interferon-α2b versus intraoperative mitomycin C for pterygium recurrence prevention: a randomized clinical trial. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 2024 Nov 15;262(11):3609–18. doi:10.1007/s00417-024-06548-0
32. Vanni AJ, Zinman LN, Buckley JC. Radial Urethrotomy and Intralesional Mitomycin C for the Management of Recurrent Bladder Neck Contractures. Journal of Urology. 2011 Jul;186(1):156–60. doi:10.1016/j.juro.2011.03.019
33. Ross P, Nicolson M, Cunningham D, Valle J, Seymour M, Harper P, et al. Prospective Randomized Trial Comparing Mitomycin, Cisplatin, and Protracted Venous-Infusion Fluorouracil (PVI 5-FU) With Epirubicin, Cisplatin, and PVI 5-FU in Advanced Esophagogastric Cancer. Journal of Clinical Oncology. 2002 Apr 15;20(8):1996–2004. doi:10.1200/JCO.2002.08.105
34. Kasper S, Neurath MF, Huber C, Theobald M, Scharrer I. Protein A immunoadsorption therapy for refractory, mitomycin C–associated thrombotic microangiopathy. Transfusion (Paris). 2007 Jul 2;47(7):1263–7. doi:10.1111/j.1537-2995.2007.01266.x
35. Verweij J, Pinedo HM. Mitomycin C. Cancer Chemother Biol Response Modif. 1990;11:67–73. PubMed PMID: 2121210.
36. Jordan K, Jahn F, Aapro M. Recent developments in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a comprehensive review. Annals of Oncology. 2015 Jun;26(6):1081–90. doi:10.1093/annonc/mdv138
37. Hesketh PJ. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. New England Journal of Medicine. 2008 Jun 5;358(23):2482–94. doi:10.1056/NEJMra0706547
38. Jain S, Seymour AE. Mitomycin c associated hemolytic uremic syndrome. Pathology. 1987;19(1):58–61. doi:10.3109/00313028709065137
39. Buzdar AU, Legha SS, Luna MA, Tashima CK, Hortobagyi GN, Blumenschein GR. Pulmonary toxicity of mitomycin. Cancer. 1980 Jan 15;45(2):236–44. doi:10.1002/1097-0142(19800115)45:2<236::AID-CNCR2820450207>3.0.CO;2-0
40. Yoon JM, Rao U, Vassilopoulos PP, Ledesma E, Mittelman A. Interstitial pneumonitis associated with mitomycin C and DTIC: A case report. Med Pediatr Oncol. 1981 Jan 20;9(1):61–7. doi:10.1002/mpo.2950090109
41. Lesesne JB, Rothschild N, Erickson B, Korec S, Sisk R, Keller J, et al. Cancer-associated hemolytic-uremic syndrome: analysis of 85 cases from a national registry. Journal of Clinical Oncology. 1989 Jun;7(6):781–9. doi:10.1200/JCO.1989.7.6.781
42. Sonis ST. The pathobiology of mucositis. Nat Rev Cancer. 2004 Apr;4(4):277–84. doi:10.1038/nrc1318
43. Chua TC, Yan TD, Saxena A, Morris DL. Should the Treatment of Peritoneal Carcinomatosis by Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Still be Regarded as a Highly Morbid Procedure? Ann Surg. 2009 Jun;249(6):900–7. doi:10.1097/SLA.0b013e3181a45d86
44. Yan TD, Deraco M, Elias D, Glehen O, Levine EA, Moran BJ, et al. A novel tumor-node-metastasis (TNM) staging system of diffuse malignant peritoneal mesothelioma using outcome analysis of a multi-institutional database*. Cancer. 2011 May 18;117(9):1855–63. doi:10.1002/cncr.25640
45. Teoh JYC, Kamat AM, Black PC, Grivas P, Shariat SF, Babjuk M. Recurrence mechanisms of non-muscle-invasive bladder cancer — a clinical perspective. Nat Rev Urol. 2022 May 31;19(5):280–94. doi:10.1038/s41585-022-00578-1
46. Hesketh PJ. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. New England Journal of Medicine. 2008 Jun 5;358(23):2482–94. doi:10.1056/NEJMra0706547
47. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of Primary Prophylaxis With Granulocyte Colony-Stimulating Factor on Febrile Neutropenia and Mortality in Adult Cancer Patients Receiving Chemotherapy: A Systematic Review. Journal of Clinical Oncology. 2007 Jul 20;25(21):3158–67. doi:10.1200/JCO.2006.08.8823
48. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 2017 May 25;129(21):2836–46. doi:10.1182/blood-2016-10-709857
49. Pilette C, Ouadrhiri Y, Godding V, Vaerman JP, Sibille Y. Lung mucosal immunity: immunoglobulin-A revisited. European Respiratory Journal. 2001 Sep;18(3):571–88. doi:10.1183/09031936.01.00228801
50. Skeoch S, Weatherley N, Swift AJ, Oldroyd A, Johns C, Hayton C, et al. Drug-Induced Interstitial Lung Disease: A Systematic Review. J Clin Med. 2018 Oct 15;7(10):356. doi:10.3390/jcm7100356

DOKSORUBİSİN

Erhan ÇONAY [1]

MOLEKÜL ÖZELLİKLERİ

Doksorubisin, antrasiklin grubu sitotoksik ajanlar arasında yer alan ve hem hematolojik malignitelerde hem de solid tümörlerde yaygın olarak kullanılan güçlü bir antineoplastik ajandır. DNA interkalasyonu, topoizomeraz II inhibisyonu ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumu yoluyla hücresel proliferasyonu baskılar. Klinik etkinliği geniş olmakla birlikte, özellikle kümülatif doza bağlı kardiyotoksisite riski nedeniyle dikkatli hasta seçimi ve izlem gerektirir(1).

Kimyasal olarak tetrasilik antrasen çekirdeği ve buna glikozidik bağ ile bağlı daunosamin şekerinden oluşan planar aromatik yapısı, DNA baz çiftleri arasına interkalasyonunu mümkün kılar. Hücre içine pasif difüzyon ve taşıyıcı aracılı mekanizmalarla girer; nükleus ve mitokondride yoğunlaşır. Mitokondriyal birikim ve serbest radikal oluşumu, özellikle kardiyomiyositlerde gelişen toksisitenin patofizyolojik temelini oluşturur.

Doksorubisin karaciğerde doksorubisinol'e metabolize edilir; bu metabolit kardiyotoksisite ile ilişkilidir. Eliminasyon esas olarak hepatobiliyer sistem üzerinden gerçekleşir ve hepatik fonksiyon bozukluğunda doz ayarlaması gerektirir(2,3).

Klasik formülasyonun toksisite sınırlamaları nedeniyle geliştirilen pegile edilmiş lipozomal doksorubisin, dolaşım süresini uzatarak sağlıklı dokulara maruziyeti azaltır ve kardiyak güvenlilik açısından avantaj sağlar(4).

ETKİ MEKANİZMASI

Doksorubisin antitümör etkisini tek bir yolak üzerinden değil, hücresel proliferasyonu farklı düzeylerde baskılayan çoklu mekanizmalar aracılığıyla gösterir. Bu çok yönlü etki profili, ilacın hem hematolojik malignitelerde hem de solid tümörlerde geniş bir klinik kullanım alanına sahip olmasını açıklamaktadır. Başlıca etki mekanizmaları DNA interkalasyonu, topoizomeraz II inhibisyonu ve ROS oluşumudur(1).

Planar aromatik yapısı sayesinde DNA'nın çift sarmal yapısındaki baz çiftleri arasına interkale olarak replikasyon ve transkripsiyon süreçlerini mekanik olarak bozar. Bu durum nükleik asit sentezini engeller ve özellikle proliferatif kapasitesi yüksek tümör hücrelerinde sitotoksisiteye yol açar. Hücre döngüsüne özgü olmamakla birlikte, etki S fazında daha belirgindir.

Topoizomeraz II inhibisyonu doksorubisinin antikanser etkinliğinde merkezi bir rol oynar. Normal koşullarda topoizomeraz II enzimi DNA süperkoilini azaltmak amacıyla geçici çift iplikli kırıklar oluşturur ve ardından bu kırıkları yeniden birleştirir. Doksorubisin topoizomeraz II–DNA kompleksini stabilize ederek yeniden ligasyon basamağını engeller ve kalıcı çift iplikli DNA kırıklarına yol açar. Bu geri dönüşümsüz genetik hasar, p53 bağımlı ve bağımsız apoptotik yolakların aktivasyonu ile sonuçlanır(5). Kardiyomiyositlerde topoizomeraz IIβ izoformunun etkilenmesi, ilacın kardiyotoksisite mekanizmasında önemli bir basamak olarak kabul edilmektedir(6).

[1] Uzm. Dr., İstanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji BD., conayerhan@gmail.com, ORCID iD: 0009-0000-8887-4527

DOI: 10.37609/akya.4400.c21632

KAYNAKLAR

1 G. Minotti, P. Menna, E. Salvatorelli, G. Cairo, and L. Gianni, "Anthracyclines: Molecular Advances and Pharmacologic Developments in Antitumor Activity and Cardiotoxicity," *Pharmacol. Rev.*, vol. 56, no. 2, pp. 185–229, Jun. 2004, doi: 10.1124/pr.56.2.6.

2 C. Carvalho *et al.*, "Doxorubicin: The Good, the Bad and the Ugly Effect," *Curr. Med. Chem.*, vol. 16, no. 25, pp. 3267–3285, Sep. 2009, doi: 10.2174/092986709788803312.

3 G. Pratesi and S. Monestiroli, "Preclinical Evaluation of New Anthracyclines," *Curr. Med. Chem.*, vol. 8, no. 1, pp. 9–13, Jan. 2001, doi: 10.2174/0929867013373949.

4 O. Tacar, P. Sriamornsak, and C. R. Dass, "Doxorubicin: an update on anticancer molecular action, toxicity and novel drug delivery systems.," *J. Pharm. Pharmacol.*, vol. 65, no. 2, pp. 157–70, Feb. 2013, doi: 10.1111/j.2042-7158.2012.01567.x.

5 R. B. Weiss, "The anthracyclines: will we ever find a better doxorubicin?," *Semin. Oncol.*, vol. 19, no. 6, pp. 670–86, Dec. 1992.

6 S. Zhang *et al.*, "Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity," *Nat. Med.*, vol. 18, no. 11, pp. 1639–1642, Nov. 2012, doi: 10.1038/nm.2919.

7 A. R. Lyon *et al.*, "2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS)," *Eur. Heart J.*, vol. 43, no. 41, pp. 4229–4361, Nov. 2022, doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.

8 D. Cardinale *et al.*, "Prognostic Value of Troponin I in Cardiac Risk Stratification of Cancer Patients Undergoing High-Dose Chemotherapy," *Circulation*, vol. 109, no. 22, pp. 2749–2754, Jun. 2004, doi: 10.1161/01.CIR.0000130926.51766.CC.

9 D. B. Duggan *et al.*, "Randomized Comparison of ABVD and MOPP/ABV Hybrid for the Treatment of Advanced Hodgkin's Disease: Report of an Intergroup Trial," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 21, no. 4, pp. 607–614, Feb. 2003, doi: 10.1200/JCO.2003.12.086.

10 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, "NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Hodgkin Lymphoma," *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Hodgkin Lymphoma*, vol. 1, no. 1, 2026.

11 B. Coiffier *et al.*, "CHOP Chemotherapy plus Rituximab Compared with CHOP Alone in Elderly Patients with Diffuse Large-B-Cell Lymphoma," *New England Journal of Medicine*, vol. 346, no. 4, pp. 235–242, Jan. 2002, doi: 10.1056/NEJMoa011795.

12 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - B-cell Lymphoma, "NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology," *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - B-cell Lymphoma*, vol. 1, no. 1, 2026.

13 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) *et al.*, "Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials.," *Lancet*, vol. 379, no. 9814, pp. 432–44, Feb. 2012, doi: 10.1016/S0140-6736(11)61625-5.

14 Systemic anticancer therapy and disease-specific guidelines., "ESMO Guidelines Committee," *Annals of Oncology*, vol. 1, no. 1, 2025.

15 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, "NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology," *Breast Cancer*, vol. 1, no. 1, 2026.

16 I. Judson *et al.*, "Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial.," *Lancet Oncol.*, vol. 15, no. 4, pp. 415–23, Apr. 2014, doi: 10.1016/S1470-2045(14)70063-4.

17 R. Grimer, I. Judson, D. Peake, and B. Seddon, "Guidelines for the management of soft tissue sarcomas.," *Sarcoma*, vol. 2010, p. 506182, 2010, doi: 10.1155/2010/506182.

18 E. Pujade-Lauraine *et al.*, "Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse.," *J. Clin. Oncol.*, vol. 28, no. 20, pp. 3323–9, Jul. 2010, doi: 10.1200/JCO.2009.25.7519.

19 S. D. Reich, "Clinical correlations of adriamycin pharmacology," *Pharmacology & Therapeutics. Part C: Clinical Pharmacology and Therapeutics*, vol. 2, no. 3–4, pp. 239–249, Jan. 1978, doi: 10.1016/S0362-5486(78)80001-6.

20 S. M. Swain, F. S. Whaley, and M. S. Ewer, "Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin," *Cancer*, vol. 97, no. 11, pp. 2869–2879, Jun. 2003, doi: 10.1002/cncr.11407.

21 R. S. Benjamin, C. E. Riggs, and N. R. Bachur, "Pharmacokinetics and metabolism of adriamycin in man.," *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 14, no. 4, pp. 592–600, 1973, doi: 10.1002/cpt1973144part1592.

22 Management of chemotherapy-induced adverse events., "ESMO Guidelines Committee. Management of chemotherapy-induced adverse events.," *Annals of Oncology*, vol. 1, no. 1, 2026.

23 Management of chemotherapy-related toxicities, "ESMO Guidelines Committee.," *Annals of Oncology*, vol. 1, no. 1, 2025.

24 ESMO Guidelines Committee, "Antiemetic guidelines and management of chemotherapy-induced nausea and vomiting.," *Ann Oncol. 2025.*, vol. 1, no. 1, 2025.

25 T. J. Smith *et al.*, "Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 33, no. 28, pp. 3199–3212, Oct. 2015, doi: 10.1200/JCO.2015.62.3488.

26 J. Herrstedt *et al.*, "2023 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting," *ESMO Open*, vol. 9, no. 2, p. 102195, Feb. 2024, doi: 10.1016/j.esmoop.2023.102195.

27 P. Thavendiranathan, F. Poulin, K.-D. Lim, J. C. Plana, A. Woo, and T. H. Marwick, "Use of Myocardial Strain Imaging by Echocardiography for the Early Detection of Cardiotoxicity in Patients During and After Cancer Chemotherapy," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 63, no. 25, pp. 2751–2768, Jul. 2014, doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.073.

28 D. A. Gewirtz, "A critical evaluation of the mechanisms of action proposed for the antitumor effects of the anthracycline antibiotics adriamycin and daunorubicin.," *Biochem. Pharmacol.*, vol. 57, no. 7, pp. 727–41, Apr. 1999, doi: 10.1016/s0006-2952(98)00307-4.

29 S. M. Swain *et al.*, "Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer.," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 15, no. 4, pp. 1318–1332, Apr. 1997, doi: 10.1200/JCO.1997.15.4.1318.

DAUNORUBİSİN: ETKİ MEKANİZMASI, KLİNİK KULLANIM VE YAN ETKİ YÖNETİMİ

Erdem SÜNGER [1]

GİRİŞ

Daunorubisin, antrasiklin sınıfının üyelerinden biri olup özellikle akut lösemilerde uzun süredir standart tedavi şemalarının temel bileşenleri arasında yer almaktadır (1). Bu ilacın klinik önemini belirleyen temel unsur, güçlü antitümör etkinliğine karşın öngörülebilir fakat bazı durumlarda hayatı tehdit edebilen toksisitelerinin bulunmasıdır (2). Bu nedenle daunorubisin tedavisi, yalnızca ilacı uygulama süreci değil; baştan itibaren "risk değerlendirmesi–yakın takip–destek tedavi–komplikasyon yönetimi" bileşenlerini içeren bütüncül bir yaklaşım gerektirir (3). Bu ilaç, hematolojik malignitelerde yoğun indüksiyon tedavilerinin bir parçası olarak yer alırken, solid tümör alanında daha sınırlı olmakla birlikte liposomal formülasyonlar üzerinden seçilmiş endikasyonlarda klinik kullanımı gösterilmiştir (4). Bu bölümde daunorubisinin etki mekanizması, klinik kullanımı, toksisite spektrumu ve kanıta dayalı yan etki yönetimi ayrıntılı biçimde sunulacaktır.

ETKİ MEKANİZMASI

Daunorubisinin sitotoksik etki gücü, tek bir hedefle sınırlandırılamayacak şekilde birden fazla mekanizmanın birleşik sonucudur (2). Klasik mekanizmanın temelinde, ilacın planar yapısı sayesinde deoksiribonükleik asit (DNA) baz çiftleri arasında interkalasyon yaparak replikasyon ve transkripsiyon süreçlerini bozması yer alır. İnterkalasyonun ortaya çıkardığı topolojik stres ise DNA'nın açılıp kapanmasında kritik rol oynayan *topoizomeraz II* enzimini hedef alan etkilerle birleştiğinde DNA hasarı belirginleşmeye başlar. Daunorubisin, *topoizomeraz II*'nin DNA'da oluşturduğu geçici çift zincir kırıklarının yeniden birleştirilmesini engelleyerek "parçalanabilir kompleks" stabilizasyonu ile çift zincir kırıklarının kalıcılaşmasına yol açabilir. Bu DNA hasarı, hücre döngüsünde duraklama ve onarım kapasitesi aşıldığında apoptotik hücre ölümünü tetikler (2).

Daunorubisin ayrıca redoks döngülerine girebilen yapısı nedeniyle *reaktif oksijen türleri (ROS)* üretimini artırabilir ve bu durum hem antitümör aktiviteye hem de bazı organ toksisitelerine yol açabilir (2). Antrasiklin kardiyotoksisitesinin biyolojisi tek başına ROS ile açıklanamayacak kadar karmaşık olup, özellikle kardiyomiyositlerde *topoizomeraz IIβ* aracılı DNA hasarı gibi mekanizmaların rolü farklı çalışmalarla desteklenmiştir (5). Bu mekanistik çerçeve, kardiyoprotektif önlemlerin (örneğin; deksrazoksan) rasyonelini güçlendiren biyolojik bir temel yaratır. Deksrazoksanın *topoizomeraz IIβ* ilişkili hasarı azaltabileceğine dair kanıtlar, klinik uygulamada seçilmiş hastalarda kardiyotoksisite riskini azaltmaya yönelik yaklaşımların bilimsel dayanağı olarak değerlendirilebilir (6).

FARMAKOLOJİ VE KLİNİK UYGULAMADA KRİTİK NOKTALAR

Daunorubisin genel olarak intravenöz uygulanmakla beraber vezikan özellik taşıdığı için ekstravazasyon

[1] Uzm. Dr., İstanbul Medipol Üniversitesi, erdemsunger@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-5194-1634

DOI: 10.37609/akya.4400.c21633

KAYNAKLAR

1. Saleem T, Kasi A. Daunorubicin. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
2. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. Pharmacol Rev. 2004;56(2):185-229.
3. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood. 2022;140(12):1345-77.
4. Gill PS, Wernz J, Scadden DT, Cohen P, Mukwaya GM, von Roenn JH, et al. Randomized phase III trial of liposomal daunorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in AIDS-related Kaposi's sarcoma. J Clin Oncol. 1996;14(8):2353-64.
5. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, Lu LS, Lyu YL, Liu LF, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. Nat Med. 2012;18(11):1639-42.
6. Lyu YL, Kerrigan JE, Lin CP, Azarova AM, Tsai YC, Ban Y, et al. Topoisomerase IIbeta mediated DNA double-strand breaks: implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane. Cancer Res. 2007;67(18):8839-46.
7. Thomas T, Clark C, Backler C, Bohlke K, Centofanti D, Jotwani AC, et al. ONS/ASCO Guideline on the Management of Antineoplastic Extravasation. Clin J Oncol Nurs. 2025;29(5):384-99.
8. Hikma Pharmaceuticals USAI. Daunorubicin hydrochloride injection. DailyMed. 2024.
9. Venkatesh P, Kasi A. Anthracyclines. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
10. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, et al. Final results of a phase III randomized trial of CPX-351 versus 7+3 in older patients with newly diagnosed high risk (secondary) AML. Journal of Clinical Oncology.34(15_suppl):7000-.
11. Lancet JE, Uy GL, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, Stuart RK, et al. CPX-351 versus 7+3 cytarabine and daunorubicin chemotherapy in older adults with newly diagnosed high-risk or secondary acute myeloid leukaemia: 5-year results of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2021;8(7):e481-e91.
12. Jazz Pharmaceuticals I. Daunorubicin and cytarabine liposome injection. DailyMed. 2023.
13. Gill PS, Espina BM, Muggia F, Cabriales S, Tulpule A, Esplin JA, et al. Phase I/II clinical and pharmacokinetic evaluation of liposomal daunorubicin. J Clin Oncol. 1995;13(4):996-1003.
14. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. Clin Infect Dis. 2011;52(4):e56-93.
15. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2018;36(14):1443-53.
16. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2018;36(30):3043-54.
17. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2015;33(28):3199-212.
18. Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, Kleinman S, Tinmouth AT, Capocelli KE, et al. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. Ann Intern Med. 2015;162(3):205-13.
19. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). Eur Heart J. 2022;43(41):4229-361.
20. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Denduluri N, et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2017;35(8):893-911.
21. Shaikh F, Dupuis LL, Alexander S, Gupta A, Mertens L, Nathan PC. Cardioprotection and Second Malignant Neoplasms Associated With Dexrazoxane in Children Receiving Anthracycline Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Natl Cancer Inst. 2016;108(4).
22. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, Bohlke K, Barbour SY, Clark-Snow RA, et al. Antiemetics: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 2020;38(24):2782-97.
23. Elad S, Cheng KKF, Lalla RV, Yarom N, Hong C, Logan RM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. Cancer. 2020;126(19):4423-31.
24. Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. N Engl J Med. 2011;364(19):1844-54.
25. Jones GL, Will A, Jackson GH, Webb NJ, Rule S. Guidelines for the management of tumour lysis syndrome in adults and children with haematological malignancies on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol. 2015;169(5):661-71.

EPİRUBİSİN

Ali AKTAŞ [1]

MOLEKÜL KISA BİLGİ

Epirubisin, doksorubisinin 4′-epimeri olan ve antrasiklin grubunda yer alan bir kemoterapötik ajandır. (1) Başta meme kanseri olmak üzere, kasa invaziv olmayan mesane kanseri ve yumuşak doku sarkomu gibi malignitelerin tedavisinde kullanılmaktadır.

Antrasiklin sınıfına özgü farmakolojik özellikleri nedeniyle epirubisin, yüksek proliferasyon hızına sahip tümör hücrelerinde belirgin sitotoksik etki gösterir. Doksorubisine kıyasla farklı farmakokinetik özellikleri ve daha hızlı eliminasyonu, klinik kullanımda daha yüksek kümülatif dozlara olanak sağlayabilmektedir.(2)

ETKİ MEKANİZMASI

Epirubisin, antrasiklin sınıfına ait sitotoksik bir kemoterapötik ajan olup antitümöral etkisini DNA'ya interkalasyon, topoizomeraz II inhibisyonu ve serbest oksijen radikallerinin oluşumu yoluyla göstermektedir.

Epirubisin, DNA çift sarmalındaki baz çiftleri arasına interkale olarak DNA'nın konformasyonunu bozar; bu etki replikasyon ve transkripsiyon süreçlerinin inhibisyonuna, hücre proliferasyonunun durmasına ve DNA hasarının birikimine neden olur. Aynı zamanda topoizomeraz II enzimi ile DNA arasında oluşan geçici çift iplik kırıklarının yeniden ligasyonunu engelleyerek bu kırıkların kalıcı hale gelmesine yol açar. Sonuçta geri dönüşümsüz çift iplik DNA hasarı meydana gelir ve hücre ölümü tetiklenir. Bu mekanizma, DNA sentezinin aktif olduğu S fazı ile mitoz öncesi G2 fazında daha belirgin sitotoksisite ile ilişkilidir. Her ne kadar epirubisin hücre siklusu fazına özgül olmayan bir ajan olarak sınıflandırılsa da, antiproliferatif etkisinin bu fazlarda daha belirgin olduğu gösterilmiştir.(3)

Buna ek olarak epirubisin, hücre içi redoks dengesini bozarak serbest oksijen radikallerinin artışına neden olur ve bunun sonucunda meydana gelen lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu ve mitokondriyal disfonksiyon gelişimi, DNA hasarını derinleştirerek hücresel onarım mekanizmalarının yetersiz kalmasına ve intrinsik apoptotik yolakların aktivasyonuna katkıda bulunur. Bu çoklu ve birbirini tamamlayıcı etki mekanizmaları sonucunda epirubisin, hızlı proliferasyon gösteren malign hücrelerde güçlü ve geniş spektrumlu sitotoksik aktivite sergilemektedir.(4)

KLİNİK ÇALIŞMALAR

1980'li yılların başında epirubisin ile, ileri evre solid tümörleri olan 22 hastada bir Faz I çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma sonucunda ilacın doksorubisine benzer bir akut toksisite paterni oluşturduğunu göstermekle birlikte, kusma, alopesi ve kemik iliği supresyonu insidansı doksorubisine kıyasla daha düşük olduğu görülmüştür. Epirubisin ile renal hücreli karsinomu olan bir hasta ile malign melanom tanılı bir hastada objektif klinik yanıt gözlenmiştir.(5)

[1] Uzm. Dr., Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD., aliaktas@uludag.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-2794-6915

DOI: 10.37609/akya.4400.c21634

KAYNAKLAR

1. Bonadonna G, Gianni L, Santoro A, et al. Drugs ten years later: Epirubicin. *Ann Oncol*. 1993;4(5):359-369. doi:10.1093/OXFORDJOURNALS.ANNONC.A058514
2. Khasraw M, Bell R, Dang C. Epirubicin: Is it like doxorubicin in breast cancer? A clinical review. *Breast*. 2012;21(2):142-149. doi:10.1016/j.breast.2011.12.012
3. Plosker GL, Faulds D. Epirubicin: A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Use in Cancer Chemotherapy. *Drugs*. 1993;45(5):788-856. doi:10.2165/00128415-199204120-00021
4. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: Molecular advances and pharmacologie developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev*. 2004;56(2):185-229. doi:10.1124/pr.56.2.6
5. Bonfante V, Bonadonna G, Villani F, Di Fronzo G, Martini A, Casazza AM. Preliminary Phase I Study of 4′-Epi-Adriamycin. *Cancer Treat Rep*. 1979;63:915-918.
6. Ambrosini G, Balli M, Garusi G, et al. Phase III randomized study of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide v fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide in advanced breast cancer: an Italian multicentre trial. *J Clin Oncol*. 1988;6(6):976-982. doi:10.1200/JCO.1988.6.6.976
7. Earl HM, Hiller L, Dunn JA, et al. Adjuvant epirubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil (CMF) vs CMF in early breast cancer: results with over 7 years median follow-up from the randomised phase III NEAT/BR9601 trials. *Br J Cancer 2012 1078*. 2012;107(8):1257-1267. doi:10.1038/bjc.2012.370
8. Postmus PE, Smit EF, Piers DA, Smeets J, Riva A. A phase II study of high dose epirubicin in unresectable non small cell lung cancer. *Br J Cancer*. 1992;65(3):405. doi:10.1038/BJC.1992.82
9. Harstrick A, Schmoll HJ, Wilke H, et al. High dose epirubicin in refractory or relapsed non-seminomatous testicular cancer: A phase II study. *Ann Oncol*. 1990;1(5):375-376. doi:10.1093/oxfordjournals.annonc.a057778
10. Vermorken JB, Verweij J, De Mulder PHM, et al. Epirubicin in patients with advanced or recurrent adenoid cystic carcinoma of the head and neck: A phase II study of the EORTC head and neck cancer cooperative group. *Ann Oncol*. 1993;4(9):785-788. doi:10.1093/oxfordjournals.annonc.a058665
11. Aitini E, Rabbi C, Mambrini A, et al. Epirubicin, cisplatin and continuous infusion 5-fluorouracil (ECF) in locally advanced or metastatic gastric cancer: a single institution experience. *Tumori*. 2001;87(1):20-24. doi:10.1177/030089160108700105
12. Levine MN, Pritchard KI, Bramwell VHC, Shepherd LE, Tu D, Paul N. Randomized trial comparing cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer: update of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Tr. *J Clin Oncol*. 2005;23(22):5166-5170. doi:10.1200/JCO.2005.09.423
13. Bonneterre J, Roché H, Kerbrat P, et al. Epirubicin increases long-term survival in adjuvant chemotherapy of patients with poor-prognosis, node-positive, early breast cancer: 10-year follow-up results of the French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. *J Clin Oncol*. 2005;23(12):2686-2693. doi:10.1200/JCO.2005.05.059
14. Piccart MJ, Di Leo A, Beauduin M, et al. Phase III trial comparing two dose levels of epirubicin combined with cyclophosphamide with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19(12):3103-3110. doi:10.1200/JCO.2001.19.12.3103
15. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(9):810-821. doi:10.1056/NEJMOA1910549
16. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: A randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol*. 2013;24(9):2278-2284. doi:10.1093/annonc/mdt182
17. Bastholt L, Dalmark M, Gjedde SB, et al. Dose-response relationship of epirubicin in the treatment of postmenopausal patients with metastatic breast cancer: a randomized study of epirubicin at four different dose levels performed by the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 1996;14(4):1146-1155. doi:10.1200/JCO.1996.14.4.1146
18. Ackland S, Anton A, Breitbach GP, et al. Dose-intensive epirubicin-based chemotherapy is superior to an intensive intravenous cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil regimen in metastatic breast cancer: a randomized multinational study. *J Clin Oncol*. 2001;19(4):943-953. doi:10.1200/JCO.2001.19.4.943
19. Oosterlinck W, Kurth KH, Schroder F, et al. A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinom. *J Urol*. 1993;149(4):749-752. doi:10.1016/S0022-5347(17)36198-0
20. Berrum-Svennung I, Granfors T, Jahnson S, Boman H, Holmäng S. A single instillation of epirubicin after transurethral resection of bladder tumors prevents only small recurrences. *J Urol*. 2008;179(1):101-106. doi:10.1016/J.JURO.2007.08.166
21. Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A, et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial. *J Clin Oncol*. 2001;19(5):1238-1247. doi:10.1200/JCO.2001.19.5.1238
22. Lu E, Perlewitz KS, Hayden JB, et al. Epirubicin and Ifosfamide with Preoperative Radiation for High-Risk Soft Tissue Sarcomas. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(4):920-927. doi:10.1245/S10434-018-6346-4
23. Octavia Y, Tocchetti CG, Gabrielson KL, Janssens S, Crijns HJ, Moens AL. Doxorubicin-induced cardiomyopathy: From molecular mechanisms to therapeutic strategies. *J Mol Cell Cardiol*. 2012;52(6):1213-1225. doi:10.1016/j.yjmcc.2012.03.006
24. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med*. 2012;18(11):1639-1642. doi:10.1038/nm.2919
25. Ng R, Better N, Green MD. Anticancer agents and cardiotoxicity. *Semin Oncol*. 2006;33(1):2-14. doi:10.1053/J.SEMINONCOL.2005.11.001
26. Lyon AR, López-Fernánde T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022;43(41):4229-4361. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHAC244
27. Ryberg M, Nielsen D, Cortese G, Nielsen G, Skovsgaard T, Andersen PK. New insight into epirubicin cardiac toxicity: competing risks analysis of 1097 breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(15):1058-1067. doi:10.1093/JNCI/DJN206
28. Robert J, Gianni L. Pharmacokinetics and metabolism of anthracyclines. *Cancer Surv*. 1993;17:219-252.
29. Aldoss I, Pullarkat V. Therapy-related acute myeloid leuke-

mia with favorable cytogenetics: Still favorable? *Leuk Res*. 2012;36(12):1547-1551. doi:10.1016/j.leukres.2012.09.008
30. Hesketh PJ. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *N Engl J Med*. 2008;358(23):2482-2494. doi:10.1056/NEJMRA0706547
31. Trüeb RM. Chemotherapy-induced alopecia. *Semin Cutan Med Surg*. 2009;28(1):11-14. doi:10.1016/J.SDER.2008.12.001
32. Langer SW. Extravasation of chemotherapy. *Curr Oncol Rep*. 2010;12(4):242-246. doi:10.1007/S11912-010-0110-7/TABLES/2
33. Mross K, Maessen P, Van Der Vijgh WJF, Gall H, Boven E, Pinedo HM. Pharmacokinetics and metabolism of epidoxorubicin and doxorubicin in humans. *J Clin Oncol*. 1988;6(3):517-526. doi:10.1200/JCO.1988.6.3.517
34. Lambertini M, Peccatori FA, Demeestere I, et al. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines†. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2020;31(12):1664-1678. doi:10.1016/j.annonc.2020.09.006
35. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768-2801. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHW211
36. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation*. 2006;114(23):2474-2481. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.635144
37. Avila MS, Ayub-Ferreira SM, de Barros Wanderley MR, et al. Carvedilol for Prevention of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity: The CECCY Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(20):2281-2290. doi:10.1016/j.jacc.2018.02.049
38. Upshaw JN, Parson SK, Buchsbaum RJ, et al. Dexrazoxane to Prevent Cardiotoxicity in Adults Treated with Anthracyclines: JACC: CardioOncology Controversies in Cardio-Oncology. *JACC CardioOncology*. 2024;6(2):322-324. doi:10.1016/J.JACCAO.2024.02.004
39. Marty M, Espié M, Llombart A, Monnier A, Rapoport BL, Stahalova V. Multicenter randomized phase III study of the cardioprotective effect of dexrazoxane (Cardioxane) in advanced/metastatic breast cancer patients treated with anthracycline-based chemotherapy. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2006;17(4):614-622. doi:10.1093/ANNONC/MDJ134
40. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl 5):v111-v118. doi:10.1093/annonc/mdw325
41. Langer SW. Dexrazoxane for anthracycline extravasation. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2007;7(8):1081-1088. doi:10.1586/14737140.7.8.1081
42. Mouridsen HT, Langer SW, Buter J, et al. Treatment of anthracycline extravasation with Savene (dexrazoxane): results from two prospective clinical multicentre studies. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2007;18(3):546-550. doi:10.1093/annonc/mdl413

İDARUBİSİN

Müge KURUL YENİAY [1]

MOLEKÜL

İdarubisin, antrasiklinler olarak bilinen kemoterapötik ajanların sınıfında olup etkili bir antineoplastik ilaçtır. Etkin maddesi idarubisin hidroklorürdür. İdarubisin doğal bir madde olan daunorubisinden türetilmiştir, ancak 4-metoksi grubundan yoksundur (1). Bu yapısal farklılık, idarubisinin en önemli farmakolojik avantajlarından biri olarak kabul edilen daunorubisine kıyasla daha yüksek lipofiliklik ve dolayısıyla daha iyi hücre içine nüfus etme özelliği sağlar.

İdarubisin, daunorubisinden beş - altı kat daha güçlü bir ilaçtır ve daha uzun bir yarı ömre sahiptir. Birincil aktif metaboliti idarubisinoldür. Karaciğerde metabolize edilerek aktif metaboliti olan idarubisinol oluşur. Bu metabolit, benzer sitotoksik etkiye sahip olmakla birlikte daha uzun yarı ömrü nedeniyle terapötik etkinliğe önemli katkı sağlar. Eliminasyonu esas olarak safra sistemi yoluyla ; daha az ölçüde ise renal atılım yoluyla olur (2).

ETKİ MEKANİZMASI

İdarubisin, hücresel düzeyde DNA bütünlüğünü hedef alan antrasiklin grubu bir antineoplastik ajandır. Antrasiklin yapısının 4. pozisyonundaki modifikasyon ile bileşiğin yüksek lipofil özellik kazanmasına sebep olur ve hücre içi birikimi diğer antrasiklinlere kıyasla daha fazladır. Bu özellik, ilacın sitotoksik etkisinin güçlenmesine katkıda bulunur (1).

İdarubisin, hücre çekirdeğinde DNA çift sarmalı arasına yerleşerek genetik materyal üzerinde doğrudan etki gösterir. Bu etkileşim, DNA replikasyonu ve RNA sentezinde görev alan enzimlerin fonksiyonlarını bozar. Bunun yanı sıra, topoizomeraz II enziminin DNA üzerindeki fizyolojik onarım sürecini kesintiye uğratarak, DNA zincirinde kalıcı kırıkların oluşmasına neden olur. Bu **irreversible çift sarmallı DNA kırıklarının** hücre içinde birikmesi, ilacın ana etki yollarından biridir. Onarımın engellenmesi sonucu ortaya çıkan bu yapısal hasar, hücre döngüsünün kontrol noktalarında duraksamaya yol açar ve özellikle G1 ile G2 fazlarında hücre çoğalmasını baskılar (2). Hücre içinde bu hasarın birikmesi apoptoz ile sonuçlanır.

Ayrıca idarubisinin hücre içinde reaktif oksijen türlerinin oluşumunu artırdığı gösterilmiştir (2). Ortaya çıkan oksidatif stres, hücresel makromoleküllerde hasara neden olur ve DNA bütünlüğündeki bozulma ile birlikte programlı hücre ölümünü tetikleyen sinyal yollarını aktive eder. Bu çok yönlü etki mekanizması sayesinde idarubisin, özellikle hızlı proliferasyon gösteren hematolojik malign hücreler üzerinde belirgin sitotoksik etki oluşturur.

İdarubisine karşı gelişen direnç tedavi başarısını sınırlayan önemli faktörlerden biridir. Bu direnç mekanizmaları multifaktöryel olup başlıca p-glikoprotein artışı, topoizomeraz II ekspresyonunda azalma veya mutasyonlar, DNA onarım mekanizmalarının artışı ve anti-apoptotik proteinlerin (Bcl-2) artışı sayılabilir. Bu mekanizmalar özellikle refrakter hastalıkta tedavi seçeneklerinin değiştirilmesini gerektirebilir.

[1] Uzm. Dr., İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, mugekurul@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-6820-9738

DOI: 10.37609/akya.4400.c21635

KAYNAKLAR

1. DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. 11th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019
2. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 13th ed. New York: McGraw-Hill; 2018.
3. Weiss MA, Aliff TB, Tallman MS, et al. A single, high dose of idarubicin combined with cytarabine as induction therapy for adult patients with recurrent or refractory acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2002;95(3):581-587. doi:10.1002/cncr.10707 [PubMed 12209751]
4. Ohtake S, Miyawaki S, Fujita H, et al. Randomized study of induction therapy comparing standard-dose idarubicin with high-dose daunorubicin in adult patients with previously untreated acute myeloid leukemia: the JALSG AML201 study. *Blood*. 2011;117(8):2358-2365. doi:10.1182/blood-2010-03-273243 [PubMed 20693429]
5. Pautas C, Merabet F, Thomas X, et al. Randomized study of intensified anthracycline doses for induction and recombinant interleukin-2 for maintenance in patients with acute myeloid leukemia age 50 to 70 years: results of the ALFA-9801 study. *J Clin Oncol*. 2010;28(5):808-814. doi:10.1200/JCO.2009.23.2652 [PubMed 20048183]
6. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(27):3360-3368. doi:10.1200/JCO.2012.47.4874 [PubMed 23940227]
7. Parker JE, Pagliuca A, Mijovic A, et al. Fludarabine, cytarabine, G-CSF and idarubicin (FLAG-IDA) for the treatment of poor-risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 1997;99(4):939-944. [PubMed 9432047]
8. Sanz MA, Montesinos P, Rayon C, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: further improvements in treatment outcome. *Blood*. 2010;115(25):137-146. [PubMed 20393132]
9. Khouri MG, Douglas PS, Mackey JR, Martin M, Scott JM, Scherrer-Crosbie M, Jones LW. Cancer therapy-induced cardiac toxicity in early breast cancer: addressing the unresolved issues. Circulation. 2012 Dec 4;126(23):2749-63. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.100560. PMID: 23212997; PMCID: PMC3667651.
10. Tan TC, Neilan TG, Francis S, Plana JC, Scherrer-Crosbie M. Anthracycline-Induced Cardiomyopathy in Adults. Compr Physiol. 2015 Jul 1;5(3):1517-40. doi: 10.1002/cphy.c140059. PMID: 26140726.
11. Li T, Singal PK Adriamycin-induced early changes in myocardial antioxidant enzymes and their modulation by probucol. Circulation. 2000 Oct 24;102(17):2105-10. doi: 10.1161/01.cir.102.17.2105. PMID: 11044428.
12. Li DL, Wang ZV, Ding G, Tan W, Luo X, Criollo A, Xie M, Jiang N, May H, Kyrychenko V, Schneider JW, Gillette TG, Hill JA. Doxorubicin Blocks Cardiomyocyte Autophagic Flux by Inhibiting Lysosome Acidification. Circulation. 2016 Apr 26;133(17):1668-87. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017443. Epub 2016 Mar 16. PMID: 26984939; PMCID: PMC4856587.
13. Anderlini P, Benjamin RS, Wong FC, Kantarjian HM, Andreeff M, Kornblau SM, O'Brien S, Mackay B, Ewer MS, Pierce SA, et al. Idarubicin cardiotoxicity: a retrospective study in acute myeloid leukemia and myelodysplasia. J Clin Oncol. 1995 Nov;13(11):2827-34. doi: 10.1200/JCO.1995.13.11.2827. PMID: 7595745.
14. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GYH, Lyon AR, Lopez Fernandez T, Mohty D, Piepoli MF, Tamargo J, Torbicki A, Suter TM ; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016 Sep 21;37(36):2768-2801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211. Epub 2016 Aug 26. Erratum in: Eur Heart J. 2018 Mar 7;39(10):839. doi: 10.1093/eurheartj/ehw562. PMID: 27567406.
15. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, Civelli M, Lamantia G, Colombo N, Curigliano G, Fiorentini C, Cipolla CM. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. Circulation. 2015 Jun 2;131(22):1981-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777. Epub 2015 May 6. PMID: 25948538.

DAKTİNOMİSİN

Kübra BABA GARİP [1]

GİRİŞ

Daktinomisin, ticari adıyla Cosmegen® olarak da bilinen Aktinomisin D, onkoloji alanında kullanılan ilk antibiyotiklerden biridir ve *Streptomyces parvulus* bakteri suşundan izole edilen bir aktinomisindir. 1940'larda keşfedilen bu molekül, güçlü sitotoksik özellikleri sayesinde kısa sürede kanser tedavisinde kendine yer bulmuştur. Özellikle pediatrik onkolojide, Wilms tümörü ve rabdomiyosarkom gibi solid tümörlerin tedavisinde devrim yaratmış ve sağkalım oranlarını önemli ölçüde artırmıştır. Günümüzde dahi, hedefe yönelik tedavilerin ve immünoterapinin yükselişine rağmen, daktinomisin belirli malignitelerde standart kemoterapi rejimlerinin vazgeçilmez bir parçası olarak etkinliğini korumaktadır. Bu bölümde, daktinomisinin moleküler özelliklerinden başlayarak etki mekanizmasına, klinik kullanım alanlarına, yan etki profiline ve bu ilacın onkolojideki yerini sağlamlaştıran temel klinik çalışmalara kadar geniş bir perspektif sunulacaktır. Amaç, klinisyenlere bu "klasik" ancak hala güçlü ajanın kanıta dayalı ve etkin bir şekilde kullanımı konusunda güncel ve derinlemesine bir kaynak sağlamaktır.

MOLEKÜLER YAPI VE KİMYASAL ÖZELLİKLER

Daktinomisin, kimyasal olarak oldukça özgün bir yapıya sahip kompleks bir moleküldür. Yapının merkezinde, iki amino grubuna sahip, renkli ve düzlemsel bir fenoksazon halkası (aktinosin) bulunur. Bu kromoforik halka, molekülün DNA ile etkileşiminin temelini oluşturur. Fenoksazon halkasına, amid bağları aracılığıyla iki adet özdeş pentapeptit lakton yan zinciri bağlanmıştır. Bu peptit zincirleri, L-treonin, D-valin, L-prolin, sarkozin (N-metilglisin) ve N-metil-L-valin gibi standart dışı amino asitler içerir. Bu karmaşık üç boyutlu yapı, daktinomisinin DNA'nın küçük oluğuna (minor groove) yüksek bir afinite ve spesifisite ile bağlanmasını sağlar. Özellikle, peptit zincirleri DNA heliksinin dışını sararken, düzlemsel fenoksazon halkası bitişik guanin-sitozin (G-C) baz çiftleri arasına girer. Bu interkalasyon olarak bilinen süreç, molekülün sitotoksik aktivitesinin anahtarıdır. Daktinomisin, suda sınırlı çözünürlüğe sahip, sarı renkli kristal bir tozdur. Bu nedenle, intravenöz (IV) uygulama için liyofilize bir formda sunulur ve enjeksiyon öncesi steril su ile çözülür. Molekülün kimyasal stabilitesi, ışıktan ve yüksek sıcaklıklardan korunmasını gerektirir.

ETKİ MEKANİZMASI

Daktinomisinin antineoplastik etkisi, temel olarak DNA'ya bağımlı RNA sentezini (transkripsiyon) inhibe etme yeteneğinden kaynaklanır. Bu inhibisyon, oldukça spesifik ve güçlü bir mekanizma ile gerçekleşir:

1. **DNA İnterkalasyonu:** Daktinomisinin düzlemsel fenoksazon halkası, DNA çift sarmalındaki guanin (G) nükleotidine komşu olan G-C baz çiftleri arasına girer. Bu interkalasyon, DNA'nın lokal ya-

[1] Uzm.Dr., Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD., baba_kubra@hotmail.com, ORCID iD: 0009-0002-5229-1287

DOI: 10.37609/akya.4400.c21636

4. Ekstravazasyon ve Vezikant Potansiyeli

Daktinomisin, güçlü bir vezikant ajandır. İntravenöz uygulama sırasında damar dışına sızması (ekstravazasyon), lokal DNA hasarı ve hücre ölümü kaskadını tetikleyerek ciddi doku nekrozuna, ülserasyona ve kalıcı hasarlara yol açar. Bu komplikasyonu önlemek için ilacın, iyi çalışan bir santral venöz kateter veya geniş bir periferik ven aracılığıyla, serbest akışlı bir IV sıvı infüzyonu ile birlikte uygulanması şarttır.

Ekstravazasyon şüphesi anında infüzyon derhal durdurulmalı, kateter/iğne yerinde bırakılarak olabildiğince ilaç aspire edilmeli ve ardından iğne çıkarılmalıdır. Daktinomisin ekstravazasyonu için spesifik bir farmakolojik antidot bulunmamaktadır; yönetim temel olarak lokal soğuk kompres (günde 4 kez, 20 dakika, 1-2 gün boyunca) uygulanmasına ve doku hasarının seyrine göre plastik cerrahi konsültasyonuna dayanır.

5. Dermatolojik Toksisiteler ve Radyasyon Duyarlılığı (Radiation Recall)

Alopesi, hastaların büyük çoğunluğunda görülen, genellikle geri dönüşümlü ancak psikososyal açıdan yıpratıcı bir yan etkidir. Ayrıca, ciltte makülopapüler döküntüler, eritem ve hiperpigmentasyon gözlenebilir. Literatürde, daktinomisin kullanımına bağlı olarak gelişen Stevens-Johnson Sendromu (SJS) ve Toksik Epidermal Nekroliz (TEN) gibi hayatı tehdit eden, immünolojik mekanizmaların rol oynadığı düşünülen nadir mukokütanöz toksisite vakaları bildirilmiştir.

Daktinomisinin en karakteristik yan etkilerinden biri de "Radiation Recall" (Radyasyon Hatırlama) fenomenidir. İlaç, daha önce radyoterapi uygulanmış dokularda, radyoterapiden haftalar veya aylar sonra bile akut inflamatuar bir reaksiyonu tetikleyebilir. Bu reaksiyon; radyasyon alanında sınırları belirgin eritem, ödem, vezikülasyon ve deskuamasyon ile karakterizedir. Daktinomisin ve radyoterapinin eş zamanlı kullanımı ise, normal doku toksisitesini (özellikle mukozit, miyelosüpresyon ve hepatotoksisite) sinerjistik olarak artırır.

SONUÇ

Daktinomisin, onkolojinin ilk ve en etkili kemoterapötik ajanlarından biri olarak yarım asırdan fazla bir süredir klinik kullanımdadır. DNA transkripsiyonunu hedef alan özgün etki mekanizması, onu Wilms tümörü, rabdomiyosarkom, Ewing sarkomu ve gestasyonel trofoblastik neoplazi gibi çeşitli kanser türlerinde tedavinin temel taşı yapmıştır. Bu bölümde incelenen Faz 3 klinik çalışmalar, daktinomisinin modern, kanıta dayalı kombinasyon rejimlerindeki yerini sağlamlaştırmıştır. GOG-275, GTN'de metotreksata etkili bir alternatif olduğunu; SIOP WT 2001, Wilms tümöründe daha az toksik rejimlerin geliştirilmesine öncülük ettiğini; ARST1431 ve EE2012 ise sırasıyla rabdomiyosarkom ve Ewing sarkomunda mevcut standart tedavinin temel bir bileşeni olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, daktinomisinin miyelosüpresyon, mukozit ve vezikant potansiyeli gibi ciddi toksisiteleri, dikkatli bir hasta izlemi ve destekleyici bakım gerektirir. Onkolojide hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapiler çağına girmiş olsak da, daktinomisin gibi "klasik" sitotoksik ajanlar, kanıtlanmış etkinlikleri ve belirli tümör tiplerindeki vazgeçilmez rolleri ile onkoloji pratiğinin önemli bir parçası olmaya devam edecektir.

KAYNAKLAR

1. Hollstein U. Actinomycin. Chemistry and mechanism of action. Chemical Reviews. 1974;74(6):625-52.
2. Wassermann K, Markovits J, Jaxel C, Capranico G, Kohn KW, Pommier Y. Effects of morpholinyl doxorubicins, doxorubicin, and actinomycin D on mammalian DNA topoisomerases I and II. Mol Pharmacol. 1990;38(1):38-45.
3. Early KS, Albert DJ. Single agent chemotherapy (actinomycin D) in the treatment of metastatic testicular carcinoma. South Med J. 1976;69(8):1017-21.
4. Fernbach DJ, Martyn DT. Role of Dactinomycin in the Improved Survival of Children With Wilms' Tumor. JAMA. 1966;195(12):1005-9.
5. Osborne RJ, Filiaci V, Schink JC, Mannel RS, Alvarez Secord A, Kelley JL, et al. Phase III trial of weekly methotrexate or pulsed dactinomycin for low-risk gestational trophoblastic neoplasia: a gynecologic oncology group study. J Clin Oncol. 2011;29(7):825-31.
6. Green DM, Breslow NE, Beckwith JB, Finklestein JZ, Grundy PE, Thomas PR, et al. Comparison between single-dose and divided-dose administration of dactinomycin and doxorubicin for patients with Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. J Clin Oncol. 1998;16(1):237-45.
7. Schink JC, Filiaci V, Huang HQ, Tidy J, Winter M, Carter J, et al. An international randomized phase III trial of pulse actinomycin-D versus multi-day methotrexate for the treatment of low risk gestational trophoblastic neoplasia; NRG/

GOG 275. Gynecol Oncol. 2020 Aug;158(2):354-360. (PMID: 32460997)
8. Pritchard-Jones K, Bergeron C, de Camargo B, van den Heuvel-Eibrink MM, Acha T, Godzinski J, et al. Omission of doxorubicin from the treatment of stage II-III, intermediate-risk Wilms' tumour (SIOP WT 2001): an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet. 2015 Sep 19;386(9999):1156-64. (PMID: 26164096)
9. Gupta AA, Xue W, Harrison DJ, Hawkins DS, Dasgupta R, Wolden S, et al. Addition of temsirolimus to chemotherapy in children, adolescents, and young adults with intermediate-risk rhabdomyosarcoma (ARST1431): a randomised, open-label, phase 3 trial from the Children's Oncology Group. Lancet Oncol. 2024 Jul;25(7):912-921. (PMID: 38936378)
10. Brennan B, Kirton L, Marec-Bérard P, Gaspar N, Laurence V, Martín-Broto J, et al. Comparison of two chemotherapy regimens in patients with newly diagnosed Ewing sarcoma (EE2012): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2022 Oct 29;400(10362):1513-1521. (PMID: 36522207)
11. Sparber-Sauer M, Ferrari A, Kosztyla D, Ladenstein R, Cecchetto G, Kazanowska B, et al. Long-term results from the multicentric European randomized phase 3 trial CWS/RMS-96 for localized high-risk soft tissue sarcoma in children, adolescents, and young adults. Pediatr Blood Cancer. 2022 Sep;69(9):e29691. (PMID: 35441463)
12. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Dactinomycin. [Updated 2017 Nov 14]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548778/
13. Choi A, Kang YK, Lim S, Kim DH, Lim JS, Lee JA. Severe Hepatic Sinusoidal Obstruction Syndrome in a Child Receiving Vincristine, Actinomycin-D, and Cyclophosphamide for Rhabdomyosarcoma: Successful Treatment with Defibrotide. Cancer Res Treat. 2016 Oct;48(4):1443-1447. (PMID: 27034141)
14. Coppes MJ, Jorgenson K, Fryer CJ, Weitzman SS. Cutaneous toxicity following the administration of dactinomycin. Med Pediatr Oncol. 1997 Sep;29(3):226-9. (PMID: 9212856)

BÖLÜM 4

ANTİMİKROTÜBÜL AJANLAR

» **KONU 48 Paklitaksel**
Hamza ABBASOV

» **KONU 49 Dosetaksel**
Nisanur SARIYAR BUSERY

» **KONU 50 Kabazitaksel**
Selahattin ÇELIK

» **KONU 51 Nab-Paklitaksel**
Seher KAYA

» **KONU 52 İksabepilon**
Bahadır KÖYLÜ

» **KONU 53 Vinkristin**
Bedirhan ULUFER

» **KONU 54 Vinblastin**
Ece ULUKAL KARANCI

» **KONU 55 Vinorelbin**
Süleyman Sami GÜZEL

» **KONU 56 Estramustin**
Sait KİTAPLI

» **KONU 57 Eribulin Mesilat**
Pembegül YUMUŞTUTAN

» **KONU 58 Vinflunin**
Salih KARATLI

» **KONU 59 Vindesin**
Halil İbrahim ONMAZ

PAKLİTAKSEL

Hamza ABBASOV [1]

GİRİŞ

Paklitaksel, 1960'lı yıllarda ABD Ulusal Kanser Enstitüsü'nün doğal ürün tarama programı kapsamında Pasifik porsuk ağacından (Taxus brevifolia) izole edilen kompleks bir diterpen türevidir.(1) İlk klinik deneyimler Kaposi sarkomu ve over kanserinde elde edilmiş; daha sonra meme kanseri başta olmak üzere pek çok solid tümörde taksanların klinikte yaygınlaşmasının önünü açmıştır. Paklitakselin başarısının arkasında mikrotübül dinamiğini hedefleyen özgün etki mekanizması, platin ajanları ve hedefe yönelik tedavilerle görülen farmakodinamik sinerji ve farklı doz yoğunluğu/uygulama şemalarına uyarlanabilmesi yer alır.(2,3) Öte yandan periferik nöropati, miyelosupresyon ve hipersensitivite gibi toksisiteler, tedavi planlanırken mutlaka dikkate alınmalıdır.(2,4)

MOLEKÜL

Paklitaksel, lipofilik, yüksek molekül ağırlıklı bir diterpen türevi taksan olup, kimyasal yapısı itibarıyla belirgin bir yapısal karmaşıklık taşır. Molekülün çok sayıda kiral merkez içermesi ve birbirine eklemlenmiş çok halkalı (halka sistemi) iskelet yapısı, sentez basamaklarının sayısını ve stereokimyasal kontrol ihtiyacını artırdığı için tam sentetik üretimi pratikte zorlaştırır. Bu nedenle günümüzde paklitaksel üretimi ağırlıklı olarak, diğer Taxus türlerinden elde edilen öncül maddelerin yarı sentetik dönüşümü ile sağlanmaktadır.(2)

ETKİ MEKANİZMASI

Antimikrotübül bir ajan olan paklitaksel, mikrotübül oluşumunu destekler; tübülin dimerlerinin aktivitesini artırır ve mevcut mikrotübülleri stabilize ederken parçalanmalarını (depolimerizasyonu) engeller.(5) Paklitaksel, antineoplastik etkisini temel olarak mikrotübül dinamiğini bozarak gösterir. Hücre iskeletinin temel bileşenlerinden mikrotübüller, mitoz sırasında kromozomların ayrışması için kritik olan mitotik iğ ipliklerini oluşturur. Paklitaksel, mikrotübül polimerinin iç yüzeyinde yer alan β-tübülin alt birimlerine yüksek afiniteli bağlanır. Bu bağlanma polimerizasyonu artırır, depolimerizasyonu inhibe eder ve mikrotübülleri aşırı derecede stabil, kalın ve işlevsiz hâle getirir. Sonuçta mitotik iğ fonksiyonu bozulur; kromozomlar metafaz–anafaz geçişini tamamlayamaz ve hücre G2/M fazında arrest olur.(5,6)

Uzamış mitotik arrest, hücre tarafından "onarılmaz hasar" olarak algılanır ve apoptoz programını tetikler.(7) Bu mitotik arrest paklitakselin temel mekanizması olmakla birlikte, metabolik apoptozun aktivasyonu üzerinden de ilacın tümör hücre ölümüne katkı sağladığı düşünülmektedir.(8) Tedavi sonrası pro-apoptotik proteinlerin (ör. BAX) ekspresyonunda artış,(9) anti-apoptotik Bcl-2'nin fosforilasyonla inaktivasyonu,(10) kaspaz kaskadının aktivasyonu(11) gibi yollar ile metabolik apoptozu başlatabilir.

Paklitakselin klasik antimikrotübül etkisinin ötesinde, bazı biyolojik etkilerinin doz ve bağlama bağlı olarak ortaya çıkabildiği bildirilmiştir. Bu çerçevede,

[1] Uzm. Dr., İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Onkoloji BD., hamzaabbasov90@gmail.com, ORCID: 0000-0003-1227-9996

DOI: 10.37609/akya.4400.c21637

faktörler bulunduğunda gündeme gelebilir; özellikle ≥65 yaş, komorbidite varlığı ya da yoğun ön tedavi öyküsü olan hastalarda primer profilaksi düşünülmelidir. (44) Anemi geliştiğinde yaklaşımın odağında semptom yükü ve şiddet yer alır. Semptomatik veya ağır anemide eritrosit transfüzyonu yapılır.(44) Trombositopeni yönetiminde ise derece ve kanama riski temel belirleyicilerdir; bu çerçevede gerekli durumlarda tedavi geciktirilir ve/veya doz modifikasyonu yapılır. Aktif kanama varlığında veya kanama riski yüksek kabul ediliyorsa trombosit transfüzyonu uygulanmalıdır.(44,45)

Periferik nöropati yönetiminde temel yaklaşım; semptomların niteliğini, şiddetini ve fonksiyonel etkisini sistematik biçimde ortaya koymaktır. Bu nedenle her vizitte uyuşma/parestezi ve yanma-ağrı varlığı, semptomların dağılımı ve sürekliliği, ayrıca ince motor işlevler (düğme ilikleme, yazı yazma gibi) ile yürüme-denge üzerine etkisi hedefli sorularla değerlendirilmelidir; düşme öyküsü özellikle sorgulanmalı ve nöropatinin derecesi ile günlük yaşama etkisi net olarak belirlenmelidir.(45) Grade 1 nöropatide genellikle tedavi aynı dozda sürdürülür ve yakın izlem tercih edilir. Grade 2 geliştiğinde, semptomların işlev kaybı yaratma potansiyeli nedeniyle doz azaltımı veya tedaviye ara verme seçenekleri değerlendirilmeli, Grade ≥3 nöropatide ise belirgin fonksiyon kaybı ve yaşam kalitesinde ciddi bozulma riski nedeniyle tedavinin sonlandırılması gündeme gelmelidir.(45) Semptomatik yaklaşım, özellikle nöropatik ağrının kontrolüne odaklanır; seçilmiş olgularda gabapentin/pregabalin gibi ajanlar denenebilir.(45)

Bulantı–kusma açısından paklitaksel çoğunlukla düşük–orta emetojenik kabul edilir. Bu nedenle profilaksi yaklaşımı genellikle basamaklıdır ve birçok hastada 5-HT3 antagonisti ile yeterli kontrol sağlanabilir; klinik gereksinime göre buna deksametazon eklenmesi (± deksametazon) düşünülebilir.(46) Karaciğer fonksiyon bozukluğunda paklitaksel uygulaması planlanırken temel ilke, hepatik eliminasyon/tolerabiliteyi göz önünde bulundurarak bilirubin ve transaminaz (AST/ALT) düzeylerine göre başlangıç dozunu azaltmak ve toksisite riskini azaltmaktır.(47) Bu nedenle tedavi öncesinde ve tedavi sırasında bilirubin ile transaminazlar düzenli izlenmeli; değerlerde belirgin yükselme saptanan hastalarda ilk kürden itibaren daha düşük başlangıç dozu tercih edilmelidir. (47) Karaciğer fonksiyon bozukluğu ağır düzeyde olduğunda ise ilaca bağlı toksisite riski klinik olarak anlamlı ölçüde artabileceğinden paklitaksel verilmemesi gündeme gelmelidir. (47) Hafif–orta böbrek yetmezliği olan hastalarda paklitaksel başlanırken genel yaklaşım, başlangıç dozu açısından çoğu zaman rutin bir doz ayarlamasına gerek olmaması yönündedir; bu grupta tedavi genellikle standart dozlarla sürdürülebilir.(48) Bununla birlikte klinik uygulamada böbrek fonksiyonlarındaki bozulmanın derecesi göz önünde tutularak hastanın genel toleransı yakından izlenmelidir.(48) Öte yandan ağır böbrek yetmezliği ve özellikle son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda paklitaksel kullanımı için kanıt/veri sınırlıdır. (48)

KAYNAKLAR

1. Wani, M. C., Taylor, H. L., Wall, M. E., Coggon, P., & McPhail, A. T. (1971). Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from Taxus brevifolia. *Journal of the American Chemical Society*, *93*(9), 2325–2327. https://doi.org/10.1021/ja00738a045
2. Scripture, C. D., Figg, W. D., & Sparreboom, A. (2005). Paclitaxel chemotherapy: from empiricism to a mechanism-based formulation strategy. *Therapeutics and clinical risk management*, *1*(2), 107–114. https://doi.org/10.2147/tcrm.1.2.107.62910
3. Sparano, J. A., Wang, M., Martino, S., Jones, V., Perez, E. A., Saphner, T., Wolff, A. C., Sledge, G. W., Jr, Wood, W. C., & Davidson, N. E. (2008). Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *The New England journal of medicine*, *358*(16), 1663–1671. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0707056
4. Gelderblom, H., Verweij, J., Nooter, K., & Sparreboom, A. (2001). Cremophor EL: the drawbacks and advantages of vehicle selection for drug formulation. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, *37*(13), 1590–1598. https://doi.org/10.1016/s0959-8049(01)00171-x
5. Awosika AO, Farrar MC, Jacobs TF. Paclitaxel. [Updated 2023 Nov 18]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536917/
6. De Furia M. D. (1997). Paclitaxel (Taxol®): A new natural product with major anticancer activity. *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, *4*(3), 273–282. https://doi.org/10.1016/S0944-7113(97)80081-5
7. Ganguly, A., Yang, H., & Cabral, F. (2010). Paclitaxel-dependent cell lines reveal a novel drug activity. *Molecular cancer therapeutics*, *9*(11), 2914–2923. https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-10-0552
8. Gallego-Jara J, Lozano-Terol G, Sola-Martínez RA, Cánovas-Díaz M, de Diego Puente T. A Compressive Review about Taxol®: History and Future Challenges. Molecules. 2020 Dec 17;25(24):5986. doi: 10.3390/molecules25245986. PMID: 33348838; PMCID: PMC7767101.
9. Strobel, T., Swanson, L., Korsmeyer, S., & Cannistra, S. A. (1996). BAX enhances paclitaxel-induced apoptosis through a p53-independent pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *93*(24),

14094–14099. https://doi.org/10.1073/pnas.93.24.14094
10. Ferlini, C., Cicchillitti, L., Raspaglio, G., Bartollino, S., Cimitan, S., Bertucci, C., Mozzetti, S., Gallo, D., Persico, M., Fattorusso, C., Campiani, G., & Scambia, G. (2009). Paclitaxel directly binds to Bcl-2 and functionally mimics activity of Nur77. *Cancer research*, *69*(17), 6906–6914. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-0540
11. Song Y, Li W, Peng X, Xie J, Li H, Tan G. Inhibition of autophagy results in a reversal of taxol resistance in nasopharyngeal carcinoma by enhancing taxol-induced caspase-dependent apoptosis. Am J Transl Res. 2017 Apr 15;9(4):1934-1942. PMID: 28469798; PMCID: PMC5411941.
12. McGuire, W. P., Hoskins, W. J., Brady, M. F., Kucera, P. R., Partridge, E. E., Look, K. Y., Clarke-Pearson, D. L., & Davidson, M. (1997). Comparison of combination therapy with paclitaxel and cisplatin versus cyclophosphamide and cisplatin in patients with suboptimal stage III and stage IV ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Seminars in oncology*, *24*(1 Suppl 2), S2–S16.
13. Muggia, F. M., Braly, P. S., Brady, M. F., Sutton, G., Niemann, T. H., Lentz, S. L., Alvarez, R. D., Kucera, P. R., & Small, J. M. (2000). Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, *18*(1), 106–115. https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.1.106
14. International Collaborative Ovarian Neoplasm Group (2002). Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial. *Lancet (London, England)*, *360*(9332), 505–515. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09738-6
15. Armstrong, D. K., Bundy, B., Wenzel, L., Huang, H. Q., Baergen, R., Lele, S., Copeland, L. J., Walker, J. L., Burger, R. A., & Gynecologic Oncology Group (2006). Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *The New England journal of medicine*, *354*(1), 34–43. https://doi.org/10.1056/NEJMoa052985
16. Henderson, I. C., Berry, D. A., Demetri, G. D., Cirrincione, C. T., Goldstein, L. J., Martino, S., Ingle, J. N., Cooper, M. R., Hayes, D. F., Tkaczuk, K. H., Fleming, G., Holland, J. F., Duggan, D. B., Carpenter, J. T., Frei, E., 3rd, Schilsky, R. L., Wood, W. C., Muss, H. B., & Norton, L. (2003). Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, *21*(6), 976–983. https://doi.org/10.1200/JCO.2003.02.063
17. Mamounas, E. P., Bryant, J., Lembersky, B., Fehrenbacher, L., Sedlacek, S. M., Fisher, B., Wickerham, D. L., Yothers, G., Soran, A., & Wolmark, N. (2005). Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, *23*(16), 3686–3696. https://doi.org/10.1200/JCO.2005.10.517
18. Sparano, J. A., Wang, M., Martino, S., Jones, V., Perez, E. A., Saphner, T., Wolff, A. C., Sledge, G. W., Jr, Wood, W. C., & Davidson, N. E. (2008). Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *The New England journal of medicine*, *358*(16), 1663–1671. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0707056
19. Miller, K., Wang, M., Gralow, J., Dickler, M., Cobleigh, M., Perez, E. A., Shenkier, T., Cella, D., & Davidson, N. E. (2007). Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *The New England journal of medicine*, *357*(26), 2666–2676. https://doi.org/10.1056/NEJMoa072113
20. Akerley, W., Sikov, W. M., Cummings, F., Safran, H., Strenger, R., & Marchant, D. (1997). Weekly high-dose paclitaxel in metastatic and locally advanced breast cancer: a preliminary report. *Seminars in oncology*, *24*(5 Suppl 17), S17–S90.
21. Schmid, P., Cortes, J., Pusztai, L., McArthur, H., Kümmel, S., Bergh, J., Denkert, C., Park, Y. H., Hui, R., Harbeck, N., Takahashi, M., Foukakis, T., Fasching, P. A., Cardoso, F., Untch, M., Jia, L., Karantza, V., Zhao, J., Aktan, G., Dent, R., … KEYNOTE-522 Investigators (2020). Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *The New England journal of medicine*, *382*(9), 810–821. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910549
22. Fernandez-Martinez, A., Krop, I. E., Hillman, D. W., Polley, M. Y., Parker, J. S., Huebner, L., Hoadley, K. A., Shepherd, J., Tolaney, S., Henry, N. L., Dang, C., Harris, L., Berry, D., Hahn, O., Hudis, C., Winer, E., Partridge, A., Perou, C. M., & Carey, L. A. (2020). Survival, Pathologic Response, and Genomics in CALGB 40601 (Alliance), a Neoadjuvant Phase III Trial of Paclitaxel-Trastuzumab With or Without Lapatinib in HER2-Positive Breast Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, *38*(35), 4184–4193. https://doi.org/10.1200/JCO.20.01276
23. Criscitiello, C., Azim, H. A., Jr, Agbor-tarh, D., de Azambuja, E., Piccart, M., Baselga, J., Eidtmann, H., Di Cosimo, S., Bradbury, I., & Rubio, I. T. (2013). Factors associated with surgical management following neoadjuvant therapy in patients with primary HER2-positive breast cancer: results from the NeoALTTO phase III trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, *24*(8), 1980–1985. https://doi.org/10.1093/annonc/mdt129
24. van Ramshorst, M. S., van der Voort, A., van Werkhoven, E. D., Mandjes, I. A., Kemper, I., Dezentjé, V. O., Oving, I. M., Honkoop, A. H., Tick, L. W., van de Wouw, A. J., Mandigers, C. M., van Warmerdam, L. J., Wesseling, J., Vrancken Peeters, M. T., Linn, S. C., Sonke, G. S., & Dutch Breast Cancer Research Group (BOOG) (2018). Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, *19*(12), 1630–1640. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30570-9
25. Fisher, M. D., & D'Orazio, A. (2000). Phase II and III trials: comparison of four chemotherapy regimens in advanced non small-cell lung cancer (ECOG 1594). *Clinical lung cancer*, *2*(1), 21–22.
26. Sandler, A., Gray, R., Perry, M. C., Brahmer, J., Schiller, J. H., Dowlati, A., Lilenbaum, R., & Johnson, D. H. (2006). Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine*, *355*(24), 2542–2550. https://doi.org/10.1056/NEJMoa061884
27. Novello, S., Kowalski, D. M., Luft, A., Gümüş, M., Vicente, D., Mazières, J., Rodríguez-Cid, J., Tafreshi, A., Cheng, Y., Lee, K. H., Golf, A., Sugawara, S., Robinson, A. G., Halmos, B., Jensen, E., Schwarzenberger, P., Pietanza, M. C., & Paz-Ares, L. (2023). Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Update of the Phase III KEYNOTE-407 Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, *41*(11), 1999–2006. https://doi.org/10.1200/JCO.22.01990
28. Cascinu, S., Bodoky, G., Muro, K., Van Cutsem, E., Oh, S. C., Folprecht, G., Ananda, S., Girotto, G., Wainberg, Z. A., Miron, M. L. L., Ajani, J., Wei, R., Liepa, A. M., Carlesi, R., Emig, M., & Ohtsu, A. (2021). Tumor Response and Symptom Palliati-

on from RAINBOW, a Phase III Trial of Ramucirumab Plus Paclitaxel in Previously Treated Advanced Gastric Cancer. *The oncologist*, *26*(3), e414–e424. https://doi.org/10.1002/onco.13623

29. Hironaka, S., Ueda, S., Yasui, H., Nishina, T., Tsuda, M., Tsumura, T., Sugimoto, N., Shimodaira, H., Tokunaga, S., Moriwaki, T., Esaki, T., Nagase, M., Fujitani, K., Yamaguchi, K., Ura, T., Hamamoto, Y., Morita, S., Okamoto, I., Boku, N., & Hyodo, I. (2013). Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, *31*(35), 4438–4444. https://doi.org/10.1200/JCO.2012.48.5805
30. U.S. Food and Drug Administration. (n.d.). *Search Orphan Drug Designations and Approvals: Paclitaxel (Taxol)—AIDS-related Kaposi's sarcoma (second-line); Marketing approval date 08/04/1997*.
31. Tulpule A, Groopman J, Saville MW, Harrington W Jr, Friedman-Kien A, Espina BM, Garces C, Mantelle L, Mettinger K, Scadden DT, Gill PS. Multicenter trial of low-dose paclitaxel in patients with advanced AIDS-related Kaposi sarcoma. Cancer. 2002 Jul 1;95(1):147-54. doi: 10.1002/cncr.10634. PMID: 12115328.
32. Gill PS, Tulpule A, Espina BM, Cabriales S, Bresnahan J, Ilaw M, Louie S, Gustafson NF, Brown MA, Orcutt C, Winograd B, Scadden DT. Paclitaxel is safe and effective in the treatment of advanced AIDS-related Kaposi's sarcoma. J Clin Oncol. 1999 Jun;17(6):1876-83. doi: 10.1200/JCO.1999.17.6.1876. PMID: 10561228.
33. Seidman, A. D., Berry, D., Cirrincione, C., Harris, L., Muss, H., Marcom, P. K., Gipson, G., Burstein, H., Lake, D., Shapiro, C. L., Ungaro, P., Norton, L., Winer, E., & Hudis, C. (2008). Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, *26*(10), 1642–1649. https://doi.org/10.1200/JCO.2007.11.6699
34. Hertz, D. L., Kidwell, K. M., Vangipuram, K., Li, F., Pai, M. P., Burness, M., Griggs, J. J., Schott, A. F., Van Poznak, C., Hayes, D. F., Lavoie Smith, E. M., & Henry, N. L. (2018). Paclitaxel Plasma Concentration after the First Infusion Predicts Treatment-Limiting Peripheral Neuropathy. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, *24*(15), 3602–3610. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-0656
35. Huang, T. C., & Campbell, T. C. (2012). Comparison of weekly versus every 3 weeks paclitaxel in the treatment of advanced solid tumors: a meta-analysis. *Cancer treatment reviews*, *38*(6), 613–617. https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2011.10.008
36. Kuter D. J. (2022). Treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with non-hematologic malignancies. *Haematologica*, *107*(6), 1243–1263. https://doi.org/10.3324/haematol.2021.279512
37. Pfizer Australia Pty Ltd. (n.d.). *Australian product information—ANZATAX™ (paclitaxel)* (Version **pfpanzai10123**) [PDF]. Pfizer. Accessed January 29, 2026.
38. Tofthagen, C., McAllister, R. D., & Visovsky, C. (2013). Peripheral neuropathy caused by Paclitaxel and docetaxel: an evaluation and comparison of symptoms. *Journal of the advanced practitioner in oncology*, *4*(4), 204–215.
39. Boulanger, J., Boursiquot, J. N., Cournoyer, G., Lemieux, J., Masse, M. S., Almanric, K., Guay, M. P., & Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (2014). Management of hypersensitivity to platinum- and taxane-based chemotherapy: cepo review and clinical recommendations. *Current oncology (Toronto, Ont.)*, *21*(4), e630–e641. https://doi.org/10.3747/co.21.1966
40. Flory, S. M., Solimando, D. A., Jr, Webster, G. F., Dunton, C. J., Neufeld, J. M., & Haffey, M. B. (1999). Onycholysis associated with weekly administration of paclitaxel. *The Annals of pharmacotherapy*, *33*(5), 584–586. https://doi.org/10.1345/aph.18307
41. Jerian, S. M., Sarosy, G. A., Link, C. J., Jr, Fingert, H. J., Reed, E., & Kohn, E. C. (1993). Incapacitating autonomic neuropathy precipitated by taxol. *Gynecologic oncology*, *51*(2), 277–280. https://doi.org/10.1006/gyno.1993.1287
42. Rowinsky, E. K., Eisenhauer, E. A., Chaudhry, V., Arbuck, S. G., & Donehower, R. C. (1993). Clinical toxicities encountered with paclitaxel (Taxol). *Seminars in oncology*, *20*(4 Suppl 3), 1–15.
43. Roselló, S., Blasco, I., García Fabregat, L., Cervantes, A., Jordan, K., & ESMO Guidelines Committee (2017). Management of infusion reactions to systemic anticancer therapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, *28*(suppl_4), iv100–iv118. https://doi.org/10.1093/annonc/mdx216
44. National Comprehensive Cancer Network. (2026). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Hematopoietic Growth Factors (Version 3.2026). National Comprehensive Cancer Network. Retrieved January 29, 2026, from https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1493
45. Loprinzi, C. L., Lacchetti, C., Bleeker, J., Cavaletti, G., Chauhan, C., Hertz, D. L., Kelley, M. R., Lavino, A., Lustberg, M. B., Paice, J. A., Schneider, B. P., Lavoie Smith, E. M., Smith, M. L., Smith, T. J., Wagner-Johnston, N., & Hershman, D. L. (2020). Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: ASCO Guideline Update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, *38*(28), 3325–3348. https://doi.org/10.1200/JCO.20.01399
46. Herrstedt J, Clark-Snow R, Ruhlmann CH, Molassiotis A, Olver I, Rapoport BL, Aapro M, Dennis K, Hesketh PJ, Navari RM, Schwartzberg L, Affronti ML, Garcia-Del-Barrio MA, Chan A, Celio L, Chow R, Fleury M, Gralla RJ, Giusti R, Jahn F, Iihara H, Maranzano E, Radhakrishnan V, Saito M, Sayegh P, Bosnjak S, Zhang L, Lee J, Ostwal V, Smit T, Zilic A, Jordan K, Scotté F; participants of the MASCC/ESMO Consensus Conference 2022. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. 2023 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting. ESMO Open. 2024 Feb;9(2):102195. doi: 10.1016/j.esmoop.2023.102195. Epub 2024 Jan 11. PMID: 38458657; PMCID: PMC10937211.
47. U.S. Food and Drug Administration. (2011). TAXOL (paclitaxel) injection: Prescribing information (Labeling revision). Retrieved January 29, 2026, from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/020262s049lbl.pdf
48. Awosika AO, Farrar MC, Jacobs TF. Paclitaxel. [Updated 2023 Nov 18]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536917/

DOSETAKSEL

Nisanur SARIYAR BUSERY [1]

GİRİŞ

Dosetaksel, taksan sınıfında yer alan tübülin hedefli kemoterapötiklerden olup yarı sentetik bir moleküldür(1). Dosetakselin ilk Faz I çalışması solid tümörlü hastalarda, 1990'lı yılların başında kısa süreli intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmıştır ve bu çalışma ile klinik uygulamaya girmiştir(2). Çalışma mekanizması temel olarak tübülin polimerizasyonunu artırarak ve depolimerizasyonu inhibe ederek hücre döngüsünü G2/M fazında durdurması üzerine dayanmaktadır. Bu mekanizma hücre bölünmesini engeller ve apoptoza yol açmaktadır. Dosetaksel, onkolojide çeşitli endikasyonlar için ABD Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration, FDA) onayı almıştır. Klinik olarak önerilen dozlar ise üç haftada bir, 1 saatlik intravenöz infüzyon şeklinde uygulanan 60–100 mg/m²'dir. Dosetaksel; meme kanseri, küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), prostat, over ve baş-boyun kanserleri başta olmak üzere birçok solid tümörde etkinliği kanıtlanmış ve klinikte yaygın kullanılan bir ajandır. Klinik kullanımda monoterapi ve kombinasyon tedavilerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Dosetakselin diğer önemli özelliği ise dar terapötik aralığa ve yüksek farmakokinetik değişkenliğe sahip olmasıdır. İlaç maruziyeti sonrası hastalar arasında tedavi yanıtı ve toksisite bu nedenlerden dolayı belirgin farklılıklar göstermektedir. Bundan dolayı dosetakselin özelliklerinin ayrıntılı incelenmesi ve protein bağlanması, eliminasyon yolları, metabolik enzimler gibi klinik davranışını belirleyen temel unsurları bilmek gerekmektedir.

ETKİ MEKANİZMASI

Dosetaksel, antitümör etkisini mikrotübül dinamiklerini hedefleyerek gösterir ve β-tübüline yüksek afiniteli bağlanarak mikrotübüllerin depolimerizasyonunu inhibe eder ve stabil, fonksiyonel olmayan mikrotübül yapılarının birikimine yol açar. Bu etki hücre döngüsünün G2/M fazında durmasına, mitozun bloke edilmesine ve sonuçta apoptozun indüklenmesine neden olur. Paklitaksele kıyasla tübüline 1,9 kat daha güçlü bağlanması ve daha düşük kritik tübülin konsantrasyonlarında polimerizasyonu indüklemesi, dosetakselin belirgin sitotoksik etkinliğini açıklayan temel mekanistik özellikler arasında yer almaktadır(3).

Dosetaksel karaciğer üzerinden metabolize olmaktadır. Bundan dolayı klinik etkinliği ve toksisite profili, büyük ölçüde farmakokinetik özellikleri ve ilaç–ilaç etkileşimleri tarafından belirlenmektedir. İlacın metabolizması esas olarak sitokrom P450 3A4/3A5 (CYP3A4/5) enzim sistemi aracılığıyla gerçekleşir(4). Bu nedenle güçlü CYP3A inhibitörleri (örn. ketokonazol, itrakonazol, klaritromisin) dosetaksel klirensini azaltarak sistemik maruziyeti ve özellikle hematolojik toksisiteleri artırabilirken; CYP3A indükleyicileri (örn. rifampisin, fenitoin, karbamazepin) plazma düzeylerini düşürerek tedavi etkinliğini azaltabilir. Ayrıca klinik formülasyonda bulunan polisorbat-80, infüzyon sırasında serbest (unbound) dosetaksel fraksiyonunu geçici olarak artırarak farmakodinamik yanıtı ve nötropeni riskini etkileyebilmektedir. Bu özellikler, dosetaksel tedavisinde eş zamanlı ilaç kullanımının dikkatle değerlendirilmesini

[1] Uzm. Dr., İstanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği sariyarnisanur@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-5863-3511

DOI: 10.37609/akya.4400.c21638

Tablo 1. Renal ve hepatik yetmezlikte dosetaksel doz ayarlaması[38]	
Renal doz	Dosetaksel için renal doz düzeltmesi gerekmemektedir.
Başlangıçta hepatik hasar	AST /ALT (ULN) 1.5 ile 5 katı ve Alkalen Fosfataz 2.5 ile 5 katı (Bilirubin normal olmalıdır). Öneri: Belirlenmiş standart dozun %75'inin verilmelidir. AST veya ALT (ULN) 5 ile 10 katı arasındaysa ve Alkalen Fosfataz 6 katından az ve/veya Bilirubin 1.5 katından az ise Öneri: Belirlenmiş standart dozun %50'sinin verilmelidir. AST veya ALT 10 katından fazla, Alkalen Fosfataz 6 katından fazla veya Bilirubin 1.5 katından fazla ise Öneri: Genel olarak dosetaksel kullanımı önerilmez. Özel Durumlar: Çok seçilmiş vakalarda (örneğin safra yolu tıkanıklığı varsa) dozun sadece %20'si kullanılabilir. Ancak küçük bir çalışmada, düşük dozların bile hastaların yarısında ciddi karaciğer yetmezliği ve tüm hastalarda ağır nötropeniye yol açtığı görülmüştür.

ile doğum arasında en az 3 haftalık süre bırakılmalıdır(37). Tedavi süresince ve son dozdan sonraki 1 hafta boyunca emzirme önerilmemektedir.

Dosetaksel için yalnızca kronolojik yaşa dayalı standart bir başlangıç doz azaltımı önerilmemektedir. Ancak ileri yaş hastalarda, özellikle ≥75 yaş grubunda, miyelosupresyon ve febril nötropeni insidansının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle yaşlı hastalarda tedavi planlanırken performans durumu, komorbiditeler değerlendirilerek bireyselleştirilmiş doz yaklaşımı benimsenmelidir. Klinik uygunluk durumunda başlangıç dozunun azaltılması veya haftalık uygulama şemalarının tercih edilmesi, toksisite riskini azaltmaya yönelik rasyonel bir strateji olarak değerlendirilebilir.

KAYNAKLAR

1. Eisenhauer, E., *Docetaxel: current status and future prospects.* J Clin Oncol, 1995. **13**(12): p. 2865-8.
2. Extra, J.M., et al., *Phase I and pharmacokinetic study of Taxotere (RP 56976; NSC 628503) given as a short intravenous infusion.* Cancer Res, 1993. **53**(5): p. 1037-42.
3. Diaz, J.F. and J.M. Andreu, *Assembly of purified GDP-tubulin into microtubules induced by taxol and taxotere: reversibility, ligand stoichiometry, and competition.* Biochemistry, 1993. **32**(11): p. 2747-55.
4. Hirth, J., et al., *The effect of an individual's cytochrome CYP3A4 activity on docetaxel clearance.* Clin Cancer Res, 2000. **6**(4): p. 1255-8.
5. Di Francia, R., et al., *Assessment of Pharmacogenomic Panel Assay for Prediction of Taxane Toxicities: Preliminary Results.* Front Pharmacol, 2017. **8**: p. 797.
6. Jones, S.E., et al., *Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer.* J Clin Oncol, 2005. **23**(24): p. 5542-51.
7. Jones, S.E., et al., *Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer.* J Clin Oncol, 2006. **24**(34): p. 5381-7.
8. van Eijk, M., et al., *The influence of docetaxel schedule on treatment tolerability and efficacy in patients with metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.* BMC Cancer, 2022. **22**(1): p. 104.
9. Fossella, F.V., et al., *Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group.* J Clin Oncol, 2000. **18**(12): p. 2354-62.
10. Borghaei, H., et al., *Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer.* N Engl J Med, 2015. **373**(17): p. 1627-39.
11. Rittmeyer, A., et al., *Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial.* Lancet, 2017. **389**(10066): p. 255-265.
12. Garon, E.B., et al., *Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial.* Lancet, 2014. **384**(9944): p. 665-73.
13. Posner, M.R., et al., *Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer.* N Engl J Med, 2007. **357**(17): p. 1705-15.
14. Patil, V.M., et al., *Results of Phase III Randomized Trial for Use of Docetaxel as a Radiosensitizer in Patients With Head and Neck Cancer, Unsuitable for Cisplatin-Based Chemoradiation.* J Clin Oncol, 2023. **41**(13): p. 2350-2361.
15. Van Cutsem, E., et al., *Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group.* J Clin Oncol, 2006. **24**(31): p. 4991-7.
16. Tannock, I.F., et al., *Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer.* N Engl J Med, 2004. **351**(15): p. 1502-12.
17. Marino, P., et al., *Q-TWiST analysis of patients with metastatic castrate naive prostate cancer treated by androgen deprivation therapy with or without docetaxel in the randomised phase III GETUG-AFU 15 trial.* Eur J Cancer, 2017. **84**: p. 27-33.
18. Sweeney, C.J., et al., *Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer.* N Engl J Med, 2015. **373**(8): p. 737-46.

19. Syrigou, E., et al., *Hypersensitivity reactions to docetaxel: retrospective evaluation and development of a desensitization protocol.* Int Arch Allergy Immunol, 2011. **156**(3): p. 320-4.
20. Markman, M., *Managing taxane toxicities.* Support Care Cancer, 2003. **11**(3): p. 144-7.
21. Lee, J.J. and S.M. Swain, *Peripheral neuropathy induced by microtubule-stabilizing agents.* J Clin Oncol, 2006. **24**(10): p. 1633-42.
22. Ho, M.Y. and J.R. Mackey, *Presentation and management of docetaxel-related adverse effects in patients with breast cancer.* Cancer Manag Res, 2014. **6**: p. 253-9.
23. Kintzel, P.E., L.B. Michaud, and M.K. Lange, *Docetaxel-associated epiphora.* Pharmacotherapy, 2006. **26**(6): p. 853-67.
24. Eich, D., et al., *Acral erythrodysesthesia syndrome caused by intravenous infusion of docetaxel in breast cancer.* Am J Clin Oncol, 2002. **25**(6): p. 599-602.
25. Hettiarachchi, S.M., et al., *Docetaxel-induced interstitial lung disease among patients with breast cancer: a case series and review of literature.* Respirol Case Rep, 2021. **9**(7): p. e00802.
26. Reeves, D.J., M.J. Callahan, and G.P. Sutton, *Successful desensitization to docetaxel after severe hypersensitivity reactions in two patients.* Am J Health Syst Pharm, 2012. **69**(6): p. 499-503.
27. Ohkura, Y., M. Ueno, and H. Udagawa, *Risk factors for febrile neutropenia and effectiveness of primary prophylaxis with pegfilgrastim in patients with esophageal cancer treated with docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil.* World J Surg Oncol, 2019. **17**(1): p. 125.
28. Camps, C., et al., *Randomized phase III study of 3-weekly versus weekly docetaxel in pretreated advanced non-small-cell lung cancer: a Spanish Lung Cancer Group trial.* Ann Oncol, 2006. **17**(3): p. 467-72.
29. Jia, J., et al., *Cryotherapy for Prevention of Taxane-Induced Peripheral Neuropathy: A Meta-Analysis.* Front Oncol, 2021. **11**: p. 781812.
30. Loprinzi, C.L., et al., *Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: ASCO Guideline Update.* J Clin Oncol, 2020. **38**(28): p. 3325-3348.
31. Saito, Y., et al., *High dose of dexamethasone attenuates docetaxel-induced fluid retention in breast cancer treatment.* Sci Rep, 2023. **13**(1): p. 9247.
32. Zhang, M., et al., *Pretreatment with different doses of dexamethasone in the prevention of docetaxel-induced hypersensitivity.* Pak J Pharm Sci, 2017. **30**(1): p. 61-65.
33. Chan, A., et al., *Prevalence of excessive tearing in women with early breast cancer receiving adjuvant docetaxel-based chemotherapy.* J Clin Oncol, 2013. **31**(17): p. 2123-7.
34. Poikonen, P., et al., *Skin toxicity as a risk factor for major infections in breast cancer patients treated with docetaxel.* Acta Oncol, 2004. **43**(2): p. 190-5.
35. Can, G., A. Aydiner, and I. Cavdar, *Taxane-induced nail changes: Predictors and efficacy of the use of frozen gloves and socks in the prevention of nail toxicity.* Eur J Oncol Nurs, 2012. **16**(3): p. 270-5.
36. Thomas, T., et al., *ONS/ASCO Guideline on the Management of Antineoplastic Extravasation.* JCO Oncol Pract, 2025: p. OP2500579.
37. Zagouri, F., et al., *Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review.* Clin Breast Cancer, 2013. **13**(1): p. 16-23.
38. Giraud, E.L., et al., *Dose recommendations for anticancer drugs in patients with renal or hepatic impairment: an update.* Lancet Oncol, 2023. **24**(6): p. e229.

KABAZİTAKSEL

Selahattin ÇELIK [1]

MOLEKÜL (KISA BİLGİ – TANIMLAMA)

Kabazitaksel, yarı sentetik bir taksan türevi olup mikrotübül dinamiğini hedefleyen sitotoksik bir ajandır (1). Doketaksel sonrası progresyon gösteren metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri (mCRPC) hastalarında prednizon ile kombinasyon halinde etkinliği klinik çalışmalarla gösterilmiştir (2, 3). Yapısal özellikleri sayesinde P-glikoprotein (P-gp) aracılı ilaç efluksuna daha düşük duyarlılık göstermesi, taksan direncinin bazı mekanizmalarını kısmen aşabilmesine katkı sağlayabilir. Klinik uygulamada doz seçimi (20 mg/m² vs 25 mg/m²) ve proaktif destek tedavileri, tedavinin tolere edilebilirliğini belirleyen temel unsurlardır (2).

ETKİ MEKANİZMASI

Kabazitaksel, yarı sentetik bir taksan türevidir ve hücre iskeletinin temel elemanlarından biri olan mikrotübül dinamiğini hedef alır. Mikrotübül yapısında yer alan β-tübülin alt birimlerine yüksek afiniteyle bağlanarak mikrotübül polimerizasyonunu stabilize eder ve depolimerizasyonu inhibe eder (1). Bu mekanizma, mitotik iğ kompleksinin bozulmasına ve hücre döngüsünün G_2/M fazında durmasına yol açar (4). Sonuç olarak, kromozom segregasyonu gerçekleşemez ve hücreler apoptotik yolağın aktivasyonu ile programlı hücre ölümüne gider.

Kabazitakselin klinik açıdan önemli farmakolojik avantajlarından biri, P-gp aracılı ilaç efluksuna karşı görece düşük duyarlılık göstermesidir. P-gp, çoklu ilaç direncinin (MDR) gelişiminde rol oynayan transmembran bir taşıyıcı proteindir ve birçok antineoplastik ajanın hücre dışına atılımını artırarak etkinliklerini azaltır. Kabazitaksel, yapısal farklılıkları sayesinde P-gp substratlarına kıyasla daha az tanınır; böylece doketaksel veya paklitaksele direnç geliştirmiş hücrelerde bile yüksek intraselüler konsantrasyonlarını daha iyi koruyabilir (2). Bu özellik, kabazitakselin çoklu ilaç direnci kazanmış tümörlerde ve özellikle doketaksel dirençli prostat kanseri hücrelerinde terapötik etkinliğini sürdürmesini sağlar (4).

Preklinik modellerde kabazitakselin kan-beyin bariyerini sınırlı düzeyde geçebildiği bildirilmiş olup, bunun santral sinir sistemi tutulumu olan olgularda teorik bir avantaj sağlayabileceği öne sürülmüştür; ancak klinik karşılığı halen net değildir. Diğer taksanlara göre daha lipofilik olması, dokulara dağılımını artırarak hedef hücrelerde mikrotübül ağı üzerinde daha güçlü ve kalıcı bir stabilizasyon etkisi oluşturur. Bu farmakodinamik profil, kabazitakseli, taksan sınıfı ajanlar arasında direnç direnç mekanizmalarını kısmen aşabilen güçlü bir ajan hâline getirmiştir (4).

Faz II–III Klinik Çalışmalar

Kabazitakselin klinik etkinliği ve güvenliliği, ileri evre prostat kanserinde yapılan çok sayıda prospektif çalışmayla gösterilmiştir. Bu bağlamda en güçlü kanıtlar,

[1] Uzm. Dr., Etlik Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, drcelikselahattin@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-5678-2633

DOI: 10.37609/akya.4400.c21639

KAYNAKLAR

1. Vrignaud P, Sémiond D, Lejeune P, et al. Preclinical antitumor activity of cabazitaxel, a semisynthetic taxane active in taxane-resistant tumors. Clinical Cancer Research. 2013;19(11):2973-83.
2. Eisenberger M, Hardy-Bessard A-C, Kim CS, et al. Phase III study comparing a reduced dose of cabazitaxel (20 mg/m2) and the currently approved dose (25 mg/m2) in postdocetaxel patients with metastatic castration-resistant prostate cancer—PROSELICA. Journal of Clinical Oncology. 2017;35(28):3198-206.
3. Paller CJ, Antonarakis ES. Cabazitaxel: a novel second-line treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer. Drug design, development and therapy. 2011:117-24.
4. Duran GE, Wang YC, Francisco EB, et al. Mechanisms of resistance to cabazitaxel. Molecular cancer therapeutics. 2015;14(1):193-201.
5. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet. 2010;376(9747):1147-54.
6. Omlin A, Cathomas R, von Amsberg G, et al. Randomized Phase II Cabazitaxel Dose Individualization and Neutropenia Prevention Trial in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Clin Cancer Res. 2023;29(10):1887-93.
7. Oudard S, Fizazi K, Sengeløv L, et al. Cabazitaxel Versus Docetaxel As First-Line Therapy for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial-FIRSTANA. J Clin Oncol. 2017;35(28):3189-97.
8. Fizazi K, Kramer G, Eymard J-C, et al. Quality of life in patients with metastatic prostate cancer following treatment with cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide (CARD): an analysis of a randomised, multicentre, open-label, phase 4 study. The lancet oncology. 2020;21(11):1513-25.
9. de Wit R, de Bono J, Sternberg CN, et al. Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer. New England Journal of Medicine. 2019;381(26):2506-18.
10. Corn PG, Heath EI, Zurita A, et al. Cabazitaxel plus carboplatin for the treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancers: a randomised, open-label, phase 1-2 trial. Lancet Oncol. 2019;20(10):1432-43.
11. Aparicio AM, Harzstark AL, Corn PG, et al. Platinum-based chemotherapy for variant castrate-resistant prostate cancer. Clin Cancer Res. 2013;19(13):3621-30.
12. Mota JM, Barnett E, Nauseef JT, et al. Platinum-Based Chemotherapy in Metastatic Prostate Cancer With DNA Repair Gene Alterations. JCO Precis Oncol. 2020;4:355-66.
13. Slovin SF, Knudsen K, Halabi S, et al. Randomized Phase II Multicenter Trial of Abiraterone Acetate With or Without Cabazitaxel in the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. J Clin Oncol. 2023;41(32):5015-24.
14. Heidenreich A, Bracarda S, Mason M, et al. Safety of cabazitaxel in senior adults with metastatic castration-resistant prostate cancer: results of the European compassionate-use programme. European Journal of Cancer. 2014;50(6):1090-9.
15. Shiota M, Yokomizo A, Fujimoto N, Kuruma H, Naito S. Castration-resistant prostate cancer: novel therapeutics pre- or post-taxane administration. Current Cancer Drug Targets. 2013;13(4):444-59.
16. Tsao LR, Young FD, Otani IM, Castells MC. Hypersensitivity reactions to platinum agents and taxanes. Clinical reviews in allergy & immunology. 2022;62(3):432-48.
17. Clark MJ, Harris N, Griebsch I, Kaschinski D, Copley-Merriman C. Patient-reported outcome labeling claims and measurement approach for metastatic castration-resistant prostate cancer treatments in the United States and European Union. Health and quality of life outcomes. 2014;12(1):104.

NAB-PAKLİTAKSEL

Seher KAYA [1]

MOLEKÜL [KISA BİLGİ - TANIMLAMA]

Nabpaklitaksel [nanopartiküle albumin bağlı paklitaksel] paklitakselin insan serum albümini ile kovalent olmayan bağ ile bağlandığı yaklaşık olarak 130 nm çapında olan bir formülasyondur (1). Nab-paklitaksel paklitaksele sekonder ortaya çıkan geniş yan etki profiline [myelosupresyon, ciddi hipersensitivite ve allerjik reaksiyonlar] alternatif oluşturabilmek adına geliştirilmiştir. Paklitaksel kısmı porsuk ağacından elde edilmektedir (2). Paklitakselden farklı olarak etanol ve cremophor EL ihtiva etmemektedir, onun yerine albumine bağlanmaktadır. Yapısı gereği bu farklılık ile ilişkili olarak hem farmokinetik özelliği hem de ilaç güvenilirliği paklitakselden ayrışmaktadır. Albumin aracılı taşınan nabpaklitaksel yapısı gereği tümör dokusunda yüksek konsantrasyonlara ulaşabilmektedir ve paklitaksele kıyasla yaklaşık olarak 4 kat daha yüksek tümoral dokuya geçiş gösterdiği tespit edilmiştir (1). Gp60 (albondin) reseptörüne bağlanma ve endotel hücrelerinde kaveolin-1 aracılı transitoz ve tümör stromasında ekspresyonu sık olarak görülen SPARC [Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteine] ile etkileşim göstererek tümoral hücrelerde daha yoğun konsantrasyonlara ulaşmaktadır (1,3). Ana metaboliti hepatik yolak üzerinden CYP2C8 aracılığı ile ; minör metabolitleri ise CYP3A4 aracılığı ile oluşmaktadır (4). Yarı ömrü 13-27 saat olarak tespit edilmiştir (5). Yapılan hayvan çalışmalarında süte geçtiği gösterilmiş olup olası ciddi yan etkiler nedeni ile laktasyon dönemindeki hastalar ile yapılmış çalışma bulunmamaktadır, nab-paklitaksel teratojeniktir. Nab- paklitakselin yaklaşık olarak %20 kadarı feçesle atılmaktadır.

ETKİ MEKANİZMASI

Sitotoksik bir ajan olan nab-paklitaksel, mikrotübül depolimerizasyonunu beta tübülün alt ünitesine bağlanarak engellemekte ve G2 fazından M fazına geçiş aşamasını durdurmaktadır (6–8). Bu süreç apopitoz ile sonuçlanmaktadır (6). Desmoplastik stromayı azaltarak ilacın penetrasyonunu arttırdığı, immün sistemi aktive ederek immünoterapilerle sinerjik etki oluşturabileceği ve tümör stromasında yeniden düzenlenmeye neden olduğu preklinik çalışmalarda gösterilmiştir (1,3). Yapısal farklılık ve albumin bağlı olması nedeni ile paklitakselden farklı olarak tümör dokusuna yaklaşık olarak 4 kat daha fazla geçiş gösterdiği bilinmektedir (1). Bunun nedeni paklitakselin yapısından bulunan cremophor EL solvent kaynaklı olarak düşünülmektedir ve albumin bağlayıcısı olması nedeni ile nabpaklitaksel burada daha yüksek tümoral konsantrasyona ulaşmaktadır (1). İlaç verildikten sonra yapılan ölçümlerde başlangıçta plazma konsantrasyonunda hızlı bir düşüşün olduğu tespit edilmiş ve bu dokulara nab- paklitakselin dağılımına sekonder olarak değerlendirilmiştir; ardından yapılan ölçümlerde ikinci bir düşüş izlenmiş olup bu da nab-paklitakselin vücuttan eliminasyonuna sekonder olarak düşünülmüştür (10,11). Mevcut hali ile değerlendirme yapıldığında nab-paklitaksel plazma konsantrasyonunun bifazik bir eğri çizdiği görülmektedir (10,11).

[1] Uzm. Dr., Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, drkayase@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-5418-507X

DOI: 10.37609/akya.4400.c21640

lıca toparlamakta ve ilacın kullanımında aksamaya neden olmamaktadır.

HİPERSENSİTİVİTE REAKSİYONU

Paklitakselin hipersensitivite yan etkisine (31– 33) göre çok nadir görülmekle birlikte hastaların %4 'ünde post marketing bildirilmiş fakat ciddi advers olay raporlanmamıştır.

KAS İSKELET SİSTEMİ YAN ETKİLERİ

Artralji ve miyalji beklenen yan etkiler arasındadır. Kas spazmı, kas güçsüzlüğü çok nasir görülmekle birlikte vaka düzeyinde bildirilmiştir.

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM YAN ETKİLERİ

Bulantı, kusma, ishal beklenen yan etkiler arasındadır ve sıklıkla görülmektedir. Hastalarda karın ağrısı, abdominal distansiyon ve mukozal inflamasyon gelişebilmektedir. Çok nadir olmakla beraber ileus, intestinal perforasyon ve pankreatit açısından da yakın takip gerekmektedir. Özellikle febril nötropeni tablosu olan hastalarda Nötropenik enterekolit aklımızda olmalı ve ayırıcı tanılarda yer almalıdır.

SOLUNUM SİSTEMİ YAN ETKİLERİ

Sinüzit, intertisyel pnömoni, dispne görülebilmektedir. Nadiren hastalarda alerjik rinit, wheezing, solunum seslerinde azalma görülebilmektedir.

Hastalarda bulantı ve kusmaya bağlı olarak anoreksi, dehidratasyon ve elektrolit imbalansı gelişebileceği için yakın takip gerekmektedir.

YAN ETKİ YÖNETİMİ

Myelosupreyon açısından değerlendirme yapıldığında özellikle kombine tedavi rejimi [örneğin karboplatin ile kullanım] verilip verilmediği, hastanın eşlik eden komorbiditesi ve performans durumu bazlı değerlendirme yapılarak ona göre primer profilaksi G-CSF açısından tedavi planı yapılması uygundur. Her siklus öncesi ve hasta bazlı karar verilerek gerektiğinde ara kontroller ile hemogram takibi yapılmalı ve sonuçlarla G-CSF profilaksisi için bireysel bazlı yaklaşım uygulanmalıdır. Hastalar febril nötropeni durumu açısından bilgilendirilmeli özellikle metastatik pankreas kanserinde ateş varlığında nötropeni olmasa bile hızlıca antibiyoterapiye başlanmalıdır. Periferal nöropati açısından hasta ve hasta yakınları bilgilendirilmeli gereğinde EMG istenerek objektif takip yapılmalı, doz bağımlı etki olması nedeni ile klinik şiddet değerlendirilerek doz redüksiyonu ve tedavi kesilmesi açısından hasta değerlendirmelidir. Bulantı için antiemetik tedavi hastaya reçete edilmelidir. Hastaların tedavisi sırasında hemogram ve biyokimya kontrolü yapılmalı, hastalar her başvurusunda detaylı muayene edilerek yan etki açısından yakın takip sağlanmalıdır. Hipersensitive reaksiyonu açısından ünitelerde ilaç infüzyonu yapılırken yakın takip gerekmekte olup hasta ve hasta yakınları oluşabilecek nefes darlığı, döküntü ve yutma güçlüğü durumunda tarafımıza bilgi vermesi gerektiği açısından uyarılmalıdır. Hastalarda alopesi beklenen bir yan etki olup, soğuk saç bantları kullanımı ile bir miktar saç dökülmesinde azalma olabilmektedir. Hastalarda rutin EKG takibi önerilmemekle beraber; hastada semptom olması halinde EKG kontrolü ve gereğinde EKO ile değerlendirme yapılmalıdır. Hastaların semptomlarına göre tedavi düzenlemesi yapılması gerekmekte olup; Stevens Johnson Sendromu ve Toksik Epidermal Nekrolizis sendromu geliştiğinde ilaç bir daha kullanılmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Desai N, Trieu V, Yao Z, Louie L, Ci S, Yang A, et al. Increased antitumor activity, intratumor paclitaxel concentrations, and endothelial cell transport of cremophor-free, albumin-bound paclitaxel, ABI-007, compared with cremophor-based paclitaxel. Clinical Cancer Research. 2006 Feb 15;12(4):1317–24.
2. Gärditz KF, Czesnick H. Paclitaxel – a Product of Fungal Secondary Metabolism or an Artefact?#. Planta Med. 2024 Aug 16;90(09):726–35.
3. Desai N, Trieu V, Damascelli B, Soon-Shiong P. SPARC Expression Correlates with Tumor Response to Albumin-Bound Paclitaxel in Head and Neck Cancer Patients. Transl Oncol. 200G Jun;2(2):59–64.
4. Walle T. [16] Assays of CYP2C8- and CYP3A4-mediated metabolism of taxol in vivo and in vitro. In 1996. p. 145–51.
5. Blair HA, Deeks ED. Albumin-Bound Paclitaxel: A Review in Non-Small Cell Lung Cancer. Drugs. 2015 Nov

5;75(17):2017–24.
6. SCHIFF PB, FANT J, HORWITZ SB. Promotion of microtubule assembly in vitro by taxol. Nature. 1979 Feb 1;277(5698):665–7.
7. Schiff PB, Horwitz SB. Taxol stabilizes microtubules in mouse fibroblast cells. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1980 Mar;77(3):1561–5.
8. Long BH, Fairchild CR. Paclitaxel inhibits progression of mitotic cells to G1 phase by interference with spindle formation without affecting other microtubule functions during anaphase and telephase. Cancer Res. 1994 Aug 15;54(16):4355–61.
9. Bawa R. Nanoparticle-based Therapeutics in Humans: A Survey [Internet]. Available from: http://www.touchbriefings.com/pdf/16/Sussman.pdf.
10. Conlin AK, Seidman AD, Bach A, Lake D, Dickler M, D'Andrea G, et al. Phase II Trial of Weekly Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel With Carboplatin and Trastuzumab as First-line Therapy for Women With HER2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer. Clin Breast Cancer. 2010 Aug;10(4):281–7.
11. Slingerland M, Guchelaar HJ, Rosing H, Scheulen ME, van Warmerdam LJC, Beijnen JH, et al. Bioequivalence of Liposome-Entrapped Paclitaxel Easy-To- Use (LEP-ETU) Formulation and Paclitaxel in Polyethoxylated Castor Oil: A Randomized, Two-Period Crossover Study in Patients With Advanced Cancer. Clin Ther. 2013 Dec;35(12):1946–54.
12. Ibrahim NK, Desai N, Legha S, Soon-Shiong P, Theriault RL, Rivera E, et al. Phase I and pharmacokinetic study of ABI-007, a Cremophor-free, protein-stabilized, nanoparticle formulation of paclitaxel. Clin Cancer Res. 2002 May;8(5):1038–44.
13. Ibrahim NK, Samuels B, Page R, Doval D, Patel KM, Rao SC, et al. Multicenter Phase II Trial of ABI-007, an Albumin-Bound Paclitaxel, in Women With Metastatic Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology. 2005 Sep 1;23(25):6019–26.
14. Socinski MA, Manikhas GM, Stroyakovsky DL, Makhson AN, Cheporov S V., Orlov S V., et al. A Dose Finding Study of Weekly and Every-3-Week nab- Paclitaxel Followed by Carboplatin as First-Line Therapy in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer. Journal of Thoracic Oncology. 2010 Jun;5(6):852–61.
15. Frese KK, Neesse A, Cook N, Bapiro TE, Lolkema MP, Jodrell DI, et al. *nab* - Paclitaxel Potentiates Gemcitabine Activity by Reducing Cytidine Deaminase Levels in a Mouse Model of Pancreatic Cancer. Cancer Discov. 2012 Mar 1;2(3):260–9.
16. Von Hoff DD, Ramanathan RK, Borad MJ, Laheru DA, Smith LS, Wood TE, et al. Gemcitabine Plus *nab* -Paclitaxel Is an Active Regimen in Patients With Advanced Pancreatic Cancer: A Phase I/II Trial. Journal of Clinical Oncology. 2011 Dec 1;29(34):4548–54.
17. Hersh EM, O'Day SJ, Ribas A, Samlowski WE, Gordon MS, Shechter DE, et al. A phase 2 clinical trial of *nab* -paclitaxel in previously treated and chemotherapy-naive patients with metastatic melanoma. Cancer. 2010 Jan 28;116(1):155–63.
18. Kottschade LA, Suman VJ, Amatruda T, McWilliams RR, Mattar BI, Nikcevich DA, et al. A phase II trial of nab-paclitaxel (ABI-007) and carboplatin in patients with unresectable stage IV melanoma. Cancer. 2011 Apr 15;117(8):1704–10.
19. Teneriello MG, Tseng PC, Crozier M, Encarnacion C, Hancock K, Messing MJ, et al. Phase II Evaluation of Nanoparticle Albumin–Bound Paclitaxel in Platinum-Sensitive Patients With Recurrent Ovarian, Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. Journal of Clinical Oncology. 200G Mar 20;27(9):1426–31.
20. Roy V, LaPlant BR, Gross GG, Bane CL, Palmieri FM. Phase II trial of weekly nab (nanoparticle albumin-bound)-paclitaxel (nab-paclitaxel) (Abraxane®) in combination with gemcitabine in patients with metastatic breast cancer (N0531). Annals of Oncology. 2009 Mar;20(3):449–53.
21. Tabernero J, Chiorean EG, Infante JR, Hingorani SR, Ganju V, Weekes C, et al. Prognostic Factors of Survival in a Randomized Phase III Trial (MPACT) of Weekly *nab*- Paclitaxel Plus Gemcitabine Versus Gemcitabine Alone in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer. Oncologist. 2015 Feb 1;20(2):143–50.
22. Socinski MA, Okamoto I, Hon JK, Hirsh V, Dakhil SR, Page RD, et al. Safety and efficacy analysis by histology of weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small- cell lung cancer. Annals of Oncology. 2013 Sep;24(G):2390–6.
23. Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, Makhson AM, Vynnychenko I, Okamoto I, et al. Weekly *nab* -Paclitaxel in Combination With Carboplatin Versus Solvent-Based Paclitaxel Plus Carboplatin as First-Line Therapy in Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: Final Results of a Phase III Trial. Journal of Clinical Oncology. 2012 Jun 10;30(17):2055–62.
24. Fda. ABRAXANE® for Injectable Suspension (paclitaxel protein-bound [Internet]. Available from: www.fda.gov/medwatch.
25. Cortes J, Saura C. Nanoparticle albumin-bound (nabT-M)-paclitaxel: improving efficacy and tolerability by targeted drug delivery in metastatic breast cancer. European Journal of Cancer Supplements. 2010 Jan;8(1):1–10.
26. fda. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION [Internet]. Available from: www.fda.gov/medwatch
27. Fda, Cder. TAXOL ® (paclitaxel) INJECTION (Patient Information Included) [Internet]. Available from: https://www.fda.gov/drugsatfda
28. Mauri D, Kamposioras K, Tsali L, Bristianou M, Valachis A, Karathanasi I, et al. Overall survival benefit for weekly vs. three-weekly taxanes regimens in advanced breast cancer: A meta-analysis. Cancer Treat Rev. 2010 Feb;36(1):69–74.
29. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, Shaw H, Desai N, Bhar P, et al. Phase III Trial of Nanoparticle Albumin-Bound Paclitaxel Compared With Polyethylated Castor Oil–Based Paclitaxel in Women With Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology. 2005 Nov 1;23(31):7794–803.
30. Goldstein D, Von Hoff DD, Moore M, Greeno E, Tortora G, Ramanathan RK, et al. Development of peripheral neuropathy and its association with survival during treatment with nab-paclitaxel plus gemcitabine for patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas: A subset analysis from a randomised phase III trial (MPACT). Eur J Cancer. 2016 Jan;52:85–91.
31. Rowinsky EK, Cazenave LA, Donehower RC. Taxol: A Novel Investigational Antimicrotubule Agent. JNCI Journal of the National Cancer Institute. 1990 Aug 1;82(15):1247–59.
32. Arbuck SG, Canetta R, Onetto N, Christian MC. Current dosage and schedule issues in the development of paclitaxel (Taxol). Semin Oncol. 1993 Aug;20(4 Suppl 3):31–9.
33. Weiss RB, Donehower RC, Wiernik PH, Ohnuma T, Gralla RJ, Trump DL, et al. Hypersensitivity reactions from taxol. Journal of Clinical Oncology. 1990 Jul;8(7):1263–8.

İKSABEPİLON

Bahadır KÖYLÜ [1]

MOLEKÜL ÖZELLİKLERİ

İksabepilon (aza-epotilon B); mikrotübülleri stabilize ederek anti-neoplastik etkinlik gösteren ve özellikle taksan grubu ilaçlara direnç durumunda da etkinliği devam eden, epotilon grubuna ait bir moleküldür (1). Epotilon B analogudur. Dokulara hızlı geçişi ve belirgin doku bağlanımı özelliği nedeniyle dağılım hacmi >1000 litredir (2). In vitro çalışmalarda iksabepilonun serum proteinlerine bağlanma oranı %67-77 arasındadır (2). Ağırlıklı olarak karaciğerde ve ön planda sitokrom P450 3A4 (CYP3A4)-aracılı mekanizmayla metabolize edilir ve 30'dan fazla inaktif metabolite dönüşür (2). Toplam dozun yaklaşık %65'i feçes ile (çoğunlukla metabolit olarak atılır; toplam dozun sadece <%2'si metabolize edilmeden feçes ile atılır), yaklaşık %21'i idrar ile (çoğunlukla metabolit olarak atılır; toplam dozun %6'sı metabolize edilmeden idrar ile atılır) atılır (2). Yarılanma ömrü yaklaşık 52 saattir (2). Yaş, cinsiyet, ırk, kilo ve vücut yüzey alanının iksabepilonun farmakokinetik özellikleri üzerine anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır (3). Özellikle CYP3A4-aracılı mekanizmayla metabolize edilmesi nedeniyle, CYP3A4 üzerinde inhibisyon/indüksiyon etkileri gösteren diğer moleküllerle etkileşimine dikkat edilmelidir.

MOLEKÜLÜN ETKİ MEKANİZMALARI

İksabepilonun etki mekanizması, taksan grubu moleküllerin etki mekanizması ile benzerdir. İksabepilon, doğrudan β-tübülin alt ünitelerine bağlanarak tübülin polimerizasyonunu ve mikrotübüllerin demetlenmesini indükler, böylece hücre bölünme siklusunu mitotik fazda bloke ederek hücre ölümüne neden olur (2,4).

Her ne kadar hem taksan grubu moleküller hem de epotilon grubu moleküller mikrotübülleri stabilize edici ajanlar olsa da, taksan grubu moleküllere direnç gelişen olgularda iksabepilonun halen etkin olmasını sağlayan özellikler mevcuttur: İki grup birbirinden farklı β-tübülin bağlanma özelliklerine sahiptir ve bu sayede taksan grubu moleküllere karşı dirence yol açan β-tübülin mutasyonu ya da βIII-tübülin aşırı ekspresyonu görülen olgularda epotilon grubu moleküller halen etkili olabilmektedir (5–7). Ayrıca epotilon grubu moleküllerin β-tübülinlere afinitesi daha yüksektir ve P-glikoproteinler için substrat değildirler. Bu sayede, P-glikoprotein ekspresyonunda artış olan olgularda epotilon grubu moleküller halen etkili olabilmektedir (7,8).

MOLEKÜLE AİT ÖNEMLİ KLİNİK ÇALIŞMALAR

İksabepilonun etkinliği, başta meme kanseri ve over kanseri olmak üzere farklı kanser türlerinin tedavisinde çeşitli klinik çalışmalarda test edilmiştir. Bu bölümde, deneysel kolda iksabepilonun monoterapi ya da kombinasyon tedavisi şeklinde etkinliğinin test edildiği seçilmiş klinik çalışmalar alt başlıklar halinde incelenecektir.

[1] Uzm. Dr., Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji BD., bahadirkoylu@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-4462-6393

DOI: 10.37609/akya.4400.c21641

Tablo 3. İksabepilon ilişkili non-hematolojik ve hematolojik yan etkilerin yönetimi		
	Yan Etkiler	Doz Modifikasyonu
Non-Hematolojik Yan Etkiler	Derece 2 periferal nöropati, ≥7 gün	%20 oranında azaltılmalı
	Derece 3 periferal nöropati, <7 gün	%20 oranında azaltılmalı
	Derece 3 periferal nöropati, ≥7 gün	Tedavi tamamen kesilmeli
	Nöropati dışındaki non-hematolojik derece 3 yan etkiler	%20 oranında azaltılmalı
	Geçici derece 3 artralji, miyalji ya da asteni	Doz değişikliği yapılmamalı
	Herhangi bir derece 4 non-hematolojik yan etki	Tedavi tamamen kesilmeli
Hematolojik Yan Etkiler	Nötrofil <500/mm^3, ≥7 gün	%20 oranında azaltılmalı
	Febril nötropeni	%20 oranında azaltılmalı
	Trombosit <25.000/mm^3	%20 oranında azaltılmalı
	Trombosit <50.000/mm^3 ve eşlik eden kanama	%20 oranında azaltılmalı

KAYNAKLAR

1. Cobham MV, Donovan D. Ixabepilone: a new treatment option for the management of taxane-resistant metastatic breast cancer. Cancer Manag Res [Internet]. 2009 [cited 2026 Feb 1];1:69–77. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3004658/. Accessed 1 Feb 2026
2. Bhushan S, Walko CM. Ixabepilone: a new antimitotic for the treatment of metastatic breast cancer. Ann Pharmacother. 2008;42:1252–61. https://doi.org/10.1345/aph.1L058
3. Cohen M, Mould D, Roy A, Mandava M, Pfister M. A population pharmacokinetic analysis of ixabepilone in patients with cancer. J Clin Oncol [Internet]. Wolters Kluwer; 2008 [cited 2026 Apr 19];26:2521–2521. https://doi.org/10.1200/jco.2008.26.15_suppl.2521
4. Ibrahim NK. Ixabepilone: Overview of Effectiveness, Safety, and Tolerability in Metastatic Breast Cancer. Front Oncol. 2021;11:617874. https://doi.org/10.3389/fonc.2021.617874
5. Vahdat L. Ixabepilone: a novel antineoplastic agent with low susceptibility to multiple tumor resistance mechanisms. The Oncologist. 2008;13:214–21. https://doi.org/10.1634/theoncologist.2007-0167
6. Giannakakou P, Sackett DL, Kang YK, Zhan Z, Buters JT, Fojo T, et al. Paclitaxel-resistant human ovarian cancer cells have mutant beta-tubulins that exhibit impaired paclitaxel-driven polymerization. J Biol Chem. 1997;272:17118–25. https://doi.org/10.1074/jbc.272.27.17118
7. Dumontet C, Jordan MA, Lee FFY. Ixabepilone: targeting βIII-tubulin expression in taxane-resistant malignancies. Mol Cancer Ther [Internet]. 2009 [cited 2026 Feb 1];8:17–25. https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-08-0986
8. Kowalski RJ, Giannakakou P, Hamel E. Activities of the microtubule-stabilizing agents epothilones A and B with purified tubulin and in cells resistant to paclitaxel (Taxol(R)). J Biol Chem. 1997;272:2534–41. https://doi.org/10.1074/jbc.272.4.2534
9. Perez EA, Lerzo G, Pivot X, Thomas E, Vahdat L, Bosserman L, et al. Efficacy and safety of ixabepilone (BMS-247550) in a phase II study of patients with advanced breast cancer resistant to an anthracycline, a taxane, and capecitabine. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2007;25:3407–14. https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.3849
10. Thomas ES, Gomez HL, Li RK, Chung H-C, Fein LE, Chan VF, et al. Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2007;25:5210–7. https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.6557
11. Hortobagyi GN, Gomez HL, Li RK, Chung H-C, Fein LE, Chan VF, et al. Analysis of overall survival from a phase III study of ixabepilone plus capecitabine versus capecitabine in patients with MBC resistant to anthracyclines and taxanes. Breast Cancer Res Treat [Internet]. 2010 [cited 2026 Feb 1];122:409–18. https://doi.org/10.1007/s10549-010-0901-4
12. Sparano JA, Vrdoljak E, Rixe O, Xu B, Manikhas A, Medina C, et al. Randomized Phase III Trial of Ixabepilone Plus Capecitabine Versus Capecitabine in Patients With Metastatic Breast Cancer Previously Treated With an Anthracycline and a Taxane. J Clin Oncol [Internet]. 2010 [cited 2026 Feb 1];28:3256–63. https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.4244
13. Li J, Ren J, Sun W. Systematic review of ixabepilone for treating metastatic breast cancer. Breast Cancer [Internet]. 2017 [cited 2026 Feb 1];24:171–9. https://doi.org/10.1007/s12282-016-0717-0
14. Jassem J, Fein L, Karwal M, Campone M, Peck R, Poulart V, et al. Ixabepilone plus capecitabine in advanced breast cancer patients with early relapse after adjuvant anthracyclines and taxanes: A pooled subset analysis of two phase III studies. The Breast [Internet]. Elsevier; 2012 [cited 2026 Feb 1];21:89–94. https://doi.org/10.1016/j.breast.2011.09.003
15. Yardley DA, Arrowsmith ER, Daniel BR, Eakle J, Brufsky A, Drosick DR, et al. TITAN: phase III study of doxorubicin/cyclophosphamide followed by ixabepilone or paclitaxel in early-stage triple-negative breast cancer. Breast Cancer Res Treat [Internet]. 2017 [cited 2026 Feb 2];164:649–58. https://doi.org/10.1007/s10549-017-4285-6
16. Campone M, Lacroix-Triki M, Roca L, Spielmann M, Wildiers H, Cottu P, et al. UCBG 2-08: 5-year efficacy results from the UNICANCER-PACS08 randomised phase III trial of adjuvant treatment with FEC100 and then either docetaxel or ixabepilone in patients with early-stage, poor prognosis breast cancer. Eur J Cancer. Oxford, England : 1990; 2018;103:184–94. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.06.025

17. De Geest K, Blessing JA, Morris RT, Yamada SD, Monk BJ, Zweizig SL, et al. Phase II Clinical Trial of Ixabepilone in Patients With Recurrent or Persistent Platinum- and Taxane-Resistant Ovarian or Primary Peritoneal Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol [Internet]. 2010 [cited 2026 Feb 2];28:149–53. https://doi.org/10.1200/JCO.2009.24.1455
18. Roque DM, Siegel ER, Buza N, Bellone S, Huang GS, Altwerger G, et al. Randomized phase II trial of weekly ixabepilone ± biweekly bevacizumab for platinum-resistant or refractory ovarian/fallopian tube/primary peritoneal cancer (NCT03093155): Updated survival and subgroup analyses. BJC Rep. 2024;2:43. https://doi.org/10.1038/s44276-024-00067-5
19. Roque DM, Siegel ER, Buza N, Bellone S, Silasi D-A, Huang GS, et al. Randomised phase II trial of weekly ixabepilone ± biweekly bevacizumab for platinum-resistant or refractory ovarian/fallopian tube/primary peritoneal cancer. Br J Cancer [Internet]. 2022 [cited 2026 Feb 2];126:1695–703. https://doi.org/10.1038/s41416-022-01717-6
20. Dizon DS, Blessing JA, McMeekin DS, Sharma SK, DiSilvestro P, Alvarez RD. Phase II Trial of Ixabepilone As Second-Line Treatment in Advanced Endometrial Cancer: Gynecologic Oncology Group Trial 129-P. J Clin Oncol [Internet]. 2009 [cited 2026 Feb 2];27:3104–8. https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.6995
21. McMeekin S, Dizon D, Barter J, Scambia G, Manzyuk L, Lisyanskaya A, et al. Phase III randomized trial of second-line ixabepilone versus paclitaxel or doxorubicin in women with advanced endometrial cancer. Gynecol Oncol. 2015;138:18–23. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.04.026
22. Liu G, Chen Y-H, DiPaola R, Carducci M, Wilding G. Phase II Trial of Weekly Ixabepilone in Men With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (E3803): A Trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. Clin Genitourin Cancer [Internet]. 2012 [cited 2026 Feb 2];10:99–105. https://doi.org/10.1016/j.clgc.2012.01.009
23. Hussain M, Tangen CM, Lara PN, Vaishampayan UN, Petrylak DP, Colevas AD, et al. Ixabepilone (epothilone B analogue BMS-247550) is active in chemotherapy-naive patients with hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group trial S0111. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2005;23:8724–9. https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.4448
24. Rosenberg JE, Weinberg VK, Kelly WK, Michaelson D, Hussain MH, Wilding G, et al. Activity of second-line chemotherapy in docetaxel-refractory hormone-refractory prostate cancer patients : randomized phase 2 study of ixabepilone or mitoxantrone and prednisone. Cancer. 2007;110:556–63. https://doi.org/10.1002/cncr.22811
25. Valero V. Managing Ixabepilone Adverse Events With Dose Reduction. Clin Breast Cancer [Internet]. Elsevier; 2013 [cited 2026 Feb 2];13:1–6. https://doi.org/10.1016/j.clbc.2012.09.003
26. U.S. Food and Drug Administration. Ixabepilone Prescribing Information [Internet]. U.S. Food and Drug Administration; 2009. Report No.: 022065s002. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022065s002lbl.pdf. Accessed 2 Feb 2026
27. Valero V, Vrdoljak E, Xu B, Thomas E, Gómez H, Manikhas A, et al. Maintenance of clinical efficacy after dose reduction of ixabepilone plus capecitabine in patients with anthracycline- and taxane-resistant metastatic breast cancer: a retrospective analysis of pooled data from 2 phase III randomized clinical trials. Clin Breast Cancer. 2012;12:240–6. https://doi.org/10.1016/j.clbc.2012.03.013

VİNKRİSTİN

Bedirhan ULUFER [1]

GİRİŞ

Vinkristin, modern kemoterapinin gelişim sürecinde önemli bir kilometre taşı olarak kabul edilmektedir. Bitkisel kökenli sitotoksik ajanlar arasında yer alan bu ilaç, özellikle hematolojik malignitelerde uzun yıllardır kombinasyon kemoterapilerinin temel bileşenlerinden biri olarak kullanılmaktadır. Güncel onkoloji pratiğinde, pediatrik ve erişkin hematolojik malignitelerde sağkalımı anlamlı ölçüde artıran protokollerin vazgeçilmez bir parçası olmaya devam etmektedir. Günümüzde vinkristin, başta akut lenfoblastik lösemi ve lenfomalar olmak üzere çok sayıda malignitenin standart tedavi protokollerinde yer almaktadır (1).

Kombinasyon kemoterapilerinin temel prensibi, farklı etki mekanizmalarına sahip ajanların birlikte kullanılarak tümör hücrelerinde maksimum sitotoksisite sağlanmasıdır. Vinkristin, düşük miyelotoksisite profili ve özgün etki mekanizması sayesinde bu stratejinin en uygun ajanlarından biri olarak öne çıkmıştır (2).

Vinka alkaloidlerinin antitümör etkileri ilk kez 1950'li yıllarda Catharanthus roseus (Madagaskar menekşesi) bitkisi üzerinde yapılan çalışmalar sırasında keşfedilmiştir. Başlangıçta antidiabetik özellikleri araştırılan bu bitkinin, deneysel modellerde belirgin kemik iliği baskılanmasına yol açtığının fark edilmesi, antikanser potansiyeline yönelik çalışmaları başlatmıştır (3).

Bu çalışmalar sonucunda vinkristin ve vinblastin izole edilmiş; vinkristin, özellikle lenfoproliferatif hastalıklardaki etkinliği ile kısa sürede klinik kullanıma girmiştir. 1960'lı yılların sonlarından itibaren pediatrik akut lenfoblastik lösemi tedavisinde kullanımı yaygınlaşmış ve sağkalım oranlarında devrim niteliğinde artışlar sağlanmıştır (4).

Vinkristin, indol ve dihidroindol halkaları içeren kompleks bir alkaloid yapıya sahiptir ve farmakolojik olarak vinka alkaloidleri sınıfında yer alır. Molekül yapısı, tubulin proteinine yüksek afinite ile bağlanmasına olanak tanıyan özgün konformasyonel özellikler taşır.

Vinka alkaloidleri genel olarak: Vinkristin, Vinblastin, Vindesin, Vinorelbin olarak sınıflandırılmaktadır. Bu ajanlar arasında vinkristin, özellikle nörotoksisite potansiyeli ile ayırt edilmekte; buna karşılık miyelosupresyon açısından görece daha güvenli kabul edilmektedir (5).

Vinkristinin suda çözünürlüğü düşüktür ve klinik kullanımda sülfat tuzu formu tercih edilmektedir. İlacın kimyasal ve farmasötik özellikleri, intravenöz uygulama için uygun hale getirilmiştir (6).

ETKİ MEKANİZMASI

Vinkristinin antineoplastik etkisi, hücresel iskeletin temel yapı taşı olan mikrotübüllerin dinamik dengesinin bozulmasına dayanır. Mikrotübüller, α- ve β-tübülin heterodimerlerinin polimerizasyonu ile oluşur ve hücre bölünmesi sırasında mitotik iğ ipliklerinin organizasyonunda kritik rol oynar.

[1] Uzm. Dr., İstanbul Onkoloji Enstitüsü, Tıbbi Onkoloji, bedirhanulufer@hotmail.com, ORCID iD: 0009-0000-4103-298X

DOI: 10.37609/akya.4400.c21642

GÜNCEL YAKLAŞIMLAR VE YENİ FORMÜLASYONLAR

Lipozomal vinkristin sülfat, ilacın farmakokinetik özelliklerini iyileştirmek ve doz kısıtlayıcı toksisiteleri azaltmak amacıyla geliştirilmiş bir formülasyondur. Lipozom aracılı dağılım sayesinde daha yüksek kümülatif dozların uygulanabilmesi hedeflenmiş olsa da, klinik çalışmalarda nörotoksisitenin tamamen ortadan kalkmadığı gösterilmiştir. Lipozomal vinkristinin klinik yararı özellikle relaps veya refrakter akut lenfoblastik lösemi hastalarıyla sınırlı kalmış, standart tedavi rejimlerinin yerini alacak düzeyde bir üstünlük ortaya koymamıştır. Bu nedenle lLipozomal vinkristin, relaps veya refrakter akut lenfoblastik lösemi hastalarında alternatif bir seçenek olarak değerlendirilmekte olup, standart tedavi rejimlerinin yerini alacak düzeyde bir üstünlük göstermemiştir. (32)

SONUÇ

Vinkristin, onkoloji pratiğinde uzun süredir kullanılan ve etkinliği faz III klinik çalışmalarla güçlü biçimde desteklenen temel kemoterapi ajanlarından biridir. Özellikle pediatrik hematolojik malignitelerde sağkalım üzerindeki belirgin katkısı ve kombinasyon kemoterapilerindeki merkezi rolü tartışmasızdır. Nörotoksisite başta olmak üzere ilaca özgü yan etkiler, uygun doz ayarlamaları ve dikkatli izlem ile büyük ölçüde yönetilebilir. Güncel klinik rehberlerdeki yerini koruyan vinkristin, yeni formülasyonlar ve destekleyici yaklaşımlar sayesinde klinik önemini sürdürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Chabner, B. A., & Roberts Jr, T. G. (2005). Chemotherapy and the war on cancer. Nature Reviews Cancer, 5(1), 65-72.
2. DeVita Jr, V. T., & Chu, E. (2008). A history of cancer chemotherapy. Cancer research, 68(21), 8643-8653.
3. Noble, R. L. (1990). The discovery of the vinca alkaloids—chemotherapeutic agents against cancer. Biochemistry and cell biology, 68(12), 1344-1351.
4. Pinkel, D. (1971). Five-year follow-up of total therapy of childhood lymphocytic leukemia. Jama, 216(4), 648-652.
5. Jordan, M. A. (2002). Mechanism of action of antitumor drugs that interact with microtubules and tubulin. Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents, 2(1), 1-17.
6. O'Rourke, A. (2010). Martindale: The Complete Drug Reference. American Journal of Health-System Pharmacy, 67(4), 321-322.
7. Dumontet, C., & Jordan, M. A. (2010). Microtubule-binding agents: a dynamic field of cancer therapeutics. Nature reviews Drug discovery, 9(10), 790-803.
8. Said, R., & Tsimberidou, A. M. (2014). Pharmacokinetic evaluation of vincristine for the treatment of lymphoid malignancies. Expert opinion on drug metabolism & toxicology, 10(3), 483-494.
9. Mitchison, T. J. (2012). The proliferation rate paradox in antimitotic chemotherapy. Molecular biology of the cell, 23(1), 1-6.
10. Groninger, E., Meeuwsen-De Boer, G. J., De Graaf, et al. (2002). Vincristine induced apoptosis in acute lymphoblastic leukaemia cells: a mitochondrial controlled pathway regulated by reactive oxygen species?. International journal of oncology, 21(6), 1339-1345.
11. Park, S. B., Goldstein, D., Krishnan, A. V., et al(2013). Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a critical analysis. CA: a cancer journal for clinicians, 63(6), 419-437.
12. Windebank, A. J., & Grisold, W. (2008). Chemotherapy-induced neuropathy. Journal of the peripheral nervous system, 13(1), 27-46.
13. Hunger, S. P., Lu, X., Devidas, M., et al. (2012). Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. Journal of clinical oncology, 30(14), 1663-1669.
14. Rowe, J. M., Buck, G., Burnett, A. K., et al. (2005). Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. Blood, 106(12), 3760-3767.
15. Williams, M. E., Brett, L. K., Dreyling, M., Ott, G., & Hsi, E. D. (2014). Mantle Cell Lymphoma. In Rare Lymphomas (pp. 277-302). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
16. Buckner, J. C., Shaw, E. G., Pugh, S. L., et al. (2016). Radiation plus procarbazine, CCNU, and vincristine in low-grade glioma. New England Journal of Medicine, 374(14), 1344-1355.
17. Reck, M., von Pawel, J., Macha, H. N., et al.(2003). Randomized phase III trial of paclitaxel, etoposide, and carboplatin versus carboplatin, etoposide, and vincristine in patients with small-cell lung cancer. Journal of the national cancer institute, 95(15), 1118-1127.
18. Green, D. M., Breslow, N. E., Beckwith, J. B., et al. (1998). Effect of duration of treatment on treatment outcome and cost of treatment for Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. Journal of clinical oncology, 16(12), 3744-3751.
19. Crist, W. M., Anderson, J. R., Meza, J. L., et al. (2001). Intergroup rhabdomyosarcoma study-IV: results for patients with nonmetastatic disease. Journal of Clinical Oncology, 19(12), 3091-3102.
20. Leavey, P. J., Laack, N. N., Krailo, M. D., et al. (2021). Phase III trial adding vincristine-topotecan-cyclophosphamide to the initial treatment of patients with nonmetastatic Ewing sarcoma: A Children's Oncology Group Report. Journal of Clinical Oncology, 39(36), 4029-4038.
21. Chabner, B. A., & Longo, D. L. (2011). Cancer chemotherapy and biotherapy: principles and practice. Lippincott Williams & Wilkins.
22. Li, G. Z., Hu, Y. H., Li, D. Y., et al. (2020). Vincristine-induced peripheral neuropathy: a mini-review. Neurotoxicology, 81, 161-171.
23. Bjornard, K. L., Gilchrist, L. S., Inaba, H., et al. (2018). Peripheral neuropathy in children and adolescents treated for cancer. The Lancet Child & Adolescent Health, 2(10), 744-754.

24. Hesketh, P. J. (2008). Chemotherapy-induced nausea and vomiting. New England Journal of Medicine, 358(23), 2482-2494.
25. Liamis, G., Milionis, H., & Elisaf, M. (2008). A review of drug-induced hyponatremia. American journal of kidney diseases, 52(1), 144-153.
26. Yeh, E. T., & Bickford, C. L. (2009). Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. Journal of the American College of Cardiology, 53(24), 2231-2247.
27. Huang, S. M., & Lesko, L. J. (2004). Drug-Drug, Drug—Dietary Supplement, and Drug—Citrus Fruit and Other Food Interactions: What Have We Learned?. The Journal of Clinical Pharmacology, 44(6), 559-569.
28. Hershman, D. L., Lacchetti, C., Dworkin, R. H., et al. (2014). Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. Journal of clinical oncology, 32(18), 1941-1967.
29. Loprinzi, C. L., Lacchetti, C., Bleeker, J., et al. (2020). Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: ASCO guideline update. Journal of Clinical Oncology, 38(28), 3325-3348.
30. Brunton, L. L., Dandan-Hilal, R., & Knollmann, B. C. (2018). Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics Ed 13th. McGrawHill Education, 13.
31. Gilbar, P., Chambers, C. R., & Larizza, M. (2015). Medication safety and the administration of intravenous vincristine: international survey of oncology pharmacists. Journal of oncology pharmacy practice, 21(1), 10-18.
32. Douer, D. (2016). Efficacy and safety of vincristine sulfate liposome injection in the treatment of adult acute lymphocytic leukemia. The oncologist, 21(7), 840-847.

VİNBLASTİN

Ece ULUKAL KARANCI [1]

MOLEKÜLÜ TANIYALIM

Vinblastin, modern kemoterapinin en köklü ve klinik etkinliği en iyi tanımlanmış ajanlarından biri olup Apocynaceae (Zakkumgiller) familyasından *Catharanthus roseus* bitkisinden (eski adıyla *Vinca rosea,* Türkçede Madagaskar menekşesi veya pervinka) izole edilen doğal bir bitki alkaloididir. İlacın keşfi, bilim tarihinde serendipiti (şans eseri buluş) kavramına verilebilecek klasik örneklerden biridir. 1950'lerde sonunda Kanadalı araştırmacılar Robert Noble ve Charles Beer, bu bitkinin Jamaika'da diyabet tedavisinde kullanıldığı bilgisinden yola çıkarak bitki ekstresinin hipoglisemik etkilerini incelemeye başlamıştır (1). Sıçanlar üzerinde yürüttükleri deneylerde *Catharanthus* yaprağı ekstresinin kan şekerini düşürücü belirgin bir etkisini gözlememişler; ancak deney hayvanlarında ani ölümlere yol açan belirgin bir lökopeni (beyaz kan hücrelerinde aşırı düşüş) ve kemik iliği hipoplazisi geliştiğini saptamışlardır. Bu beklenmedik "yan etki", araştırmacıları bitki ekstresinin hızla bölünen hücreleri –özellikle hematopoetik hücreleri– baskılama potansiyeline odaklanmaya yöneltmiştir. Böylece vinblastinin lösemi ve lenfoma tedavisinde güçlü bir antineoplastik ajan olarak geliştirilmesinin yolu açılmıştır.

Kimyasal yapısı bakımından vinblastin, $C_{46}H_{58}N_4O_9$ moleküler formülüne sahip, yaklaşık 811 Dalton molekül ağırlığında son derece karmaşık bir dimerik indol–dihidroindol alkaloididir (2). Bu yapı, katarantin (catharanthine) ve vindolin (vindoline) adları verilen iki farklı monomerik alkaloid prekürsörünün enzimatik veya sentetik yolla "birleştirilmesi" (coupling) sonucu oluşur (3). Vinblastin, vinka alkaloidleri sınıfının diğer üyeleri olan vinkristin, vinorelbin ve vindesin ile yakından akraba bir moleküldür. Aralarındaki küçük kimyasal farklılıklar (örneğin vinblastindeki metil grubunun vinkristinde bir formil grubu ile yer değiştirmesi) bu ilaçların lipofiliklik, hücre içi dağılım, toksisite profili ve klinik endikasyonlarında belirgin farklılıklara yol açar (4). Vinblastin klinikte vinblastin sülfat tuzu formunda intravenöz yolla kullanılır; oral biyoyararlanımı düşük ve değişken olduğundan ve gastrointestinal sistemde ciddi toksisite oluşturabildiğinden oral formu geliştirilmemiştir (5).

Dünya Sağlık Örgütü'nün "Temel İlaçlar Listesi"nde yer alan vinblastin, onkoloji pratiğinde geniş bir kullanım spektrumuna sahiptir. En yaygın ve standart kullanım alanı Hodgkin lenfoması (HL) tedavisidir. 1970'lerden bu yana HL tedavisinde "altın standart" kabul edilen ABVD (Adriamisin, Bleomisin, Vinblastin, Dakarbazin) rejiminin kritik "V" bileşenidir (6). Bunun dışında testis germ hücreli tümörlerinde (özellikle sisplatin ve bleomisin ile birlikte kullanılan PVB rejiminde), Kaposi sarkomunda, Langerhans hücreli histiositozda, mesane kanserinde ve bazı pediatrik beyin tümörlerinde (özellikle düşük dereceli gliomlarda) tek başına veya kombinasyonların parçası olarak etkinliği gösterilmiştir (7-10).

Fiziksel ve kimyasal özellikleri açısından vinblastin ışığa duyarlı olup stabilitesini koruması için 2–8°C'de soğuk zincir koşullarında saklanmalıdır (11). Farmakokinetik olarak, karaciğerde yoğun şekilde metabolize olması (özellikle CYP3A4 enzimi aracılığıyla) ve başlıca safrayla atılması, karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması

[1] Uzm. Dr., SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği ecekaranci@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-0930-1016

DOI: 10.37609/akya.4400.c21643

bamazepin, sarı kantaron) ise vinblastin metabolizmasını hızlandırıp etkin kan düzeylerini düşürebilir, tedavinin etkinliğini azaltabilir. Bu nedenle vinblastin alan hastalarda eşzamanlı güçlü enzim indükleyici ilaç kullanımından mümkün mertebe kaçınılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Noble RL. The discovery of the vinca alkaloids—chemotherapeutic agents against cancer. Biochem Cell Biol. 1990;68(12):1344-1351. doi:10.1139/o90-197
2. Rao KSPB, Collard MPM, Dejonghe JPC, Atassi G, Hannart JA, Trouet A. Vinblastin-23-oyl amino acid derivatives: chemistry, physicochemical data, toxicity, and antitumor activities against P388 and L1210 leukemias. J Med Chem. 1985;28(8):1079-1088. doi:10.1021/jm00146a017
3. Ishikawa H, Colby DA, Boger DL. Direct coupling of catharanthine and vindoline to provide vinblastine: total synthesis of (+)- and ent-(-)-vinblastine. J Am Chem Soc. 2008;130(2):420-421. doi:10.1021/ja078192m
4. Fahy J. Modifications in the "upper" velbenamine part of the Vinca alkaloids have major implications for tubulin interacting activities. Curr Pharm Des. 2001;7(13):1181-1197. doi:10.2174/1381612013397483
5. Amiri B, Ahmadvand H, Farhadi A, Najmafshar A, Chiani M, Norouzian D. Delivery of vinblastine-containing niosomes results in potent in vitro/in vivo cytotoxicity on tumor cells. Drug Dev Ind Pharm. 2018;44(8):1371-1376. doi:10.1080/03639045.2018.1451880
6. Kuruvilla J. Standard therapy of advanced Hodgkin lymphoma. Hematology. 2009;2009(1): 497-506. doi:10.1182/asheducation-2009.1.497
7. Barnbrock AE, Hutter C, Bochennek K, Minkov M, Lehrnbecher T. Therapiestrategien bei Kindern und Jugendlichen mit Langerhanszell Histiozytosen [Therapeutic Strategies In Children And Adolescents With Langerhans Cell Histiocytosis]. Klin Padiatr. 2023;235(6): 342-349. doi:10.1055/a-2146-1395
8. Lafay-Cousin L, Holm S, Qaddoumi I, et al. Weekly vinblastine in pediatric low-grade glioma patients with carboplatin allergic reaction. Cancer. 2005;103 (12): 2636-2642. doi:10.1002/cncr.21091
9. Klein E, Schwartz RA, Laor Y, Milgrom H, Burgess GH, Holtermann OA. Treatment of Kaposi's sarcoma with vinblastine. Cancer. 1980;45(3):427-431. doi:10.1002/1097-0142(19800201)45:3<427::aid-cncr2820450304>3.0.co;2-1
10. Blumenreich MS, Yagoda A, Natale RB, Watson RC. Phase II trial of vinblastine sulfate for metastatic urothelial tract tumors. Cancer. 1982;50(3):435-438. doi:10.1002/1097-0142(19820801)50:3<435::aid-cncr2820500309>3.0.co;2-b
11. Black J, Buechter DD, Chinn JW, Gard J, Thurston DE. Studies on the stability of vinblastine sulfate in aqueous solution. J Pharm Sci. 1988;77(7):630-634. doi:10.1002/jps.2600770716
12. Zhou-Pan XR, Sérée E, Zhou XJ, et al. Involvement of human liver cytochrome P450 3A in vinblastine metabolism: drug interactions. Cancer Res. 1993;53(21):5121-5126
13. Zhou XJ, Rahmani R. Preclinical and clinical pharmacology of vinca alkaloids. Drugs. 1992;44 Suppl 4:1-16; discussion 66-69. doi:10.2165/00003495-199200444-00002
14. Cormier A, Knossow M, Wang C, Gigant B. The binding of vinca domain agents to tubulin: structural and biochemical studies. Methods Cell Biol. 2010;95:373-390. doi:10.1016/S0091-679X(10)95020-6
15. Dhamodharan R, Jordan MA, Thrower D, Wilson L, Wadsworth P. Vinblastine suppresses dynamics of individual microtubules in living interphase cells. Mol Biol Cell. 1995;6(9):1215-1229. doi:10.1091/mbc.6.9.1215
16. Verdier-Pinard P, Garès M, Wright M. Differential in vitro association of vinca alkaloid-induced tubulin spiral filaments into aggregated spirals. Biochem Pharmacol. 1999;58(6):959-971. doi:10.1016/s0006-2952(99)00190-2
17. Musacchio A, Salmon ED. The spindle-assembly checkpoint in space and time. Nat Rev Mol Cell Biol. 2007;8(5):379-393. doi:10.1038/nrm2163
18. Chu R, Terrano DT, Chambers TC. Cdk1/cyclin B plays a key role in mitotic arrest-induced apoptosis by phosphorylation of Mcl-1, promoting its degradation and freeing Bak from sequestration. Biochem Pharmacol. 2012;83(2):199-206. doi:10.1016/j.bcp.2011.10.008
19. Fan M, Goodwin M, Vu T, Brantley-Finley C, Gaarde WA, Chambers TC. Vinblastine-induced phosphorylation of Bcl-2 and Bcl-XL is mediated by JNK and occurs in parallel with inactivation of the Raf-1/MEK/ERK cascade. J Biol Chem. 2000;275(39):29980-29985. doi:10.1074/jbc.M003776200
20. Brantley-Finley C, Lyle CS, Du L, et al. The JNK, ERK and p53 pathways play distinct roles in apoptosis mediated by the antitumor agents vinblastine, doxorubicin, and etoposide. Biochem Pharmacol. 2003;66(3):459-469. doi:10.1016/s0006-2952(03)00255-7
21. Wang YJ, Fletcher R, Yu J, Zhang L. Immunogenic effects of chemotherapy-induced tumor cell death. Genes Dis. 2018;5(3):194-203. Published 2018 May 17. doi:10.1016/j.gendis.2018.05.003
22. Han J, Wang Z, Han F, Peng B, Du J, Zhang C. Microtubule disruption synergizes with STING signaling to show potent and broad-spectrum antiviral activity. PLoS Pathog. 2024;20(2):e1012048. Published 2024 Feb 26. doi:10.1371/journal.ppat.1012048
23. Hu Y, Manasrah BK, McGregor SM, et al. Paclitaxel Induces Micronucleation and Activates Pro-Inflammatory cGAS-STING Signaling in Triple-Negative Breast Cancer. Mol Cancer Ther. 2021;20(12):2553-2567. doi:10.1158/1535-7163.MCT-21-0195
24. Jiang M, Chen P, Wang L, et al. cGAS-STING, an important pathway in cancer immunotherapy. J Hematol Oncol. 2020;13(1):81. Published 2020 Jun 22. doi:10.1186/s13045-020-00916-z
25. Ahmed A, Tait SWG. Targeting immunogenic cell death in cancer. Mol Oncol. 2020;14(12):2994-3006. doi:10.1002/1878-0261.12851
26. Zang M, Zheng J, An X, et al. Eribulin Induction of Immunogenic Cell Death (ICD): Comparison With Other Cytotoxic Agents and Temporal Relationship of ICD Biomarkers. Anticancer Res. 2025;45(1):39-53. doi:10.21873/anticanres.17391
27. Fabian KP, Wolfson B, Hodge JW. From Immunogenic Cell Death to Immunogenic Modulation: Select Chemotherapy Regimens Induce a Spectrum of Immune-Enhancing Activities in the Tumor Microenvironment. Front Oncol. 2021;11:728018. Published 2021 Aug 23. doi: 10.3389/fonc.2021.728018
28. Lamberti MJ, Nigro A, Mentucci FM, Rumie Vittar NB, Casolaro V, Dal Col J. Dendritic Cells and Immunogenic Cancer Cell Death: A Combination for Improving Antitumor Immunity. Pharmaceutics. 2020;12(3):256. Published 2020 Mar 12. doi:10.3390/pharmaceutics12030256
29. Galluzzi L, Guilbaud E, Schmidt D, Kroemer G, Marincola FM. Targeting immunogenic cell stress and death for cancer therapy. Nat Rev Drug Discov. 2024;23(6):445-460. doi:10.1038/s41573-024-00920-9

30. Gottesman MM, Fojo T, Bates SE. Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters. Nat Rev Cancer. 2002;2(1):48-58. doi:10.1038/nrc706
31. Cheung CHA, Wu SY, Lee TR, et al. Cancer Cells Acquire Mitotic Drug Resistance Properties Through Beta I-Tubulin Mutations and Alterations in the Expression of Beta-Tubulin Isotypes. PLoS ONE. 2010;5(9):e12564. doi:10.1371/journal.pone.0012564
32. Fong A, Durkin A, Lee H. The Potential of Combining Tubulin-Targeting Anticancer Therapeutics and Immune Therapy. Int J Mol Sci. 2019;20(3):586. Published 2019 Jan 30. doi:10.3390/ijms20030586
33. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med. 2018;378(4):331-344. doi:10.1056/NEJMoa1708984
34. Ansell SM, Radford J, Connors JM, et al. Overall Survival with Brentuximab Vedotin in Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med. 2022;387(4):310-320. doi:10.1056/NEJMoa2206125
35. Herrera AF, LeBlanc M, Castellino SM, et al. Nivolumab+AVD in Advanced-Stage Classic Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med. 2024;391(15):1379-1389. doi:10.1056/nejmoa2405888
36. Bröckelmann PJ, Goergen H, Keller U, et al. Efficacy of Nivolumab and AVD in Early-Stage Unfavorable Classic Hodgkin Lymphoma: The Randomized Phase 2 German Hodgkin Study Group NIVAHL Trial. JAMA Oncol. 2020;6(6):872-880. doi:10.1001/jamaoncol.2020.0750
37. Bröckelmann PJ, Bühnen I, Meissner J, et al. Nivolumab and Doxorubicin, Vinblastine, and Dacarbazine in Early-Stage Unfavorable Hodgkin Lymphoma: Final Analysis of the Randomized German Hodgkin Study Group Phase II NIVAHL Trial. J Clin Oncol. 2023;41(6):1193-1199. doi:10.1200/JCO.22.02355
38. Ghesquières H, Krzisch D, Nicolas-Virelizier E, et al. The phase 2 LYSA study of prednisone, vinblastine, doxorubicin, and bendamustine for untreated Hodgkin lymphoma in older patients. Blood. 2024;143(11):983-995. doi:10.1182/blood.2023021564
39. Lassaletta A, Scheinemann K, Zelcer SM, et al. Phase II Weekly Vinblastine for Chemotherapy-Naïve Children With Progressive Low-Grade Glioma: A Canadian Pediatric Brain Tumor Consortium Study. J Clin Oncol. 2016;34(29):3537-3543. doi:10.1200/JCO.2016.68.1585
40. Verstappen CC, Heimans JJ, Hoekman K, Postma TJ. Neurotoxic complications of chemotherapy in patients with cancer: clinical signs and optimal management. Drugs. 2003;63(15):1549-1563. doi:10.2165/00003495-200363150-00003
41. Pérez Fidalgo JA, García Fabregat L, Cervantes A, et al. Management of chemotherapy extravasation: ESMO-EONS Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2012;23 Suppl 7:vii167-vii173. doi:10.1093/annonc/mds294
42. Chon SY, Champion RW, Geddes ER, Rashid RM. Chemotherapy-induced alopecia. J Am Acad Dermatol. 2012;67(1):e37-e47. doi:10.1016/j.jaad.2011.02.026
43. Liamis G, Milionis H, Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. Am J Kidney Dis. 2008;52(1):144-153. doi:10.1053/j.ajkd.2008.03.004
44. Rao SX, Ramaswamy G, Levin M, McCravey JW. Fatal acute respiratory failure after vinblastine-mitomycin therapy in lung carcinoma. Arch Intern Med. 1985;145(10):1905-1907
45. Neuss MN, Gilmore TR, Belderson KM, et al. 2016 Updated American Society of Clinical Oncology/Oncology Nursing Society Chemotherapy Administration Safety Standards, Including Standards for Pediatric Oncology. Oncol Nurs Forum. 2017;44(1):31-43. doi:10.1188/17.ONF.31-43
46. Jordan K, Aapro M, Kaasa S, et al. European Society for Medical Oncology (ESMO) position paper on supportive and palliative care. Ann Oncol. 2018;29(1):36-43. doi:10.1093/annonc/mdx757
47. Ener RA, Meglathery SB, Styler M. Extravasation of systemic hemato-oncological therapies. Ann Oncol. 2004;15(6):858-862. doi:10.1093/annonc/mdh214
48. Floyd J, Mirza I, Sachs B, Perry MC. Hepatotoxicity of chemotherapy. Semin Oncol. 2006;33(1):50-67. doi:10.1053/j.seminoncol.2005.11.002
49. Rahmani R, Zhou XJ. Pharmacokinetics and metabolism of vinca alkaloids. Cancer Surv. 1993;17:269-281

VİNORELBİN

Süleyman Sami GÜZEL [1]

MOLEKÜL

Vinorelbin, yarı sentetik bir vinka alkaloidi olup Catharanthus roseus bitkisinden elde edilen doğal vinca alkaloidlerinden türetilmiştir. Vinka alkaloidleri, bitkisel kökenli sitotoksik ajanlar arasında yer almakta ve antimitotik özellikleri nedeniyle uzun senelerdir kanser tedavisinde kullanılmaktadır. Vinorelbin, bu sınıfın klinikte daha önce kullanılan üyeleri vinkristin ve vinblastinin yapısal olarak modifiye edilmiş bir türevidir ve bu yapısal farklılıklar ilacın farmakodinamik ve toksikolojik profilinde belirgin farklılıklara yol açmıştır (1).

Vinorelbinin geliştirilme sürecinde temel hedef, klasik vinka alkaloidlerinin güçlü antitümör etkisini korurken, özellikle nörotoksisite ve gastrointestinal yan etkiler gibi doz sınırlayıcı advers etkileri azaltmaktı. Bu amaç doğrultusunda molekülün kimyasal yapısında yapılan değişiklikler, vinorelbinin mikrotübül bağlanma özelliklerini ve doku dağılımını etkilemiş, klinikte daha iyi tolere edilebilir bir molekül elde edilmesini sağlamıştır (2).

Klinik kullanıma 1980'li yılların sonlarında giren vinorelbin, özellikle küçük hücreli dışı akciğer kanseri tedavisinde hızla yer edinmiştir. Bunu takiben metastatik meme kanseri başta olmak üzere çeşitli solid tümörlerde etkinliği değerlendirilmiş ve çok sayıda klinik çalışmada klinik fayda sağladığı gösterilmiştir. İlacın intravenöz formülasyonuna ek olarak oral formülasyonunun da geliştirilmiş olması, vinorelbinin ayaktan tedavi rejimlerinde ve uzun süreli kullanımda önemli bir avantaj sunmasını sağlamıştır (3).

Vinorelbinin farmakokinetik özellikleri, geniş dağılım hacmi ve karaciğerden metabolize olmasıyla karakterizedir. İlacın başlıca eliminasyon yolu karaciğer olup, safra yoluyla atılım da önemlidir. Bu nedenle karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gereksinimi klinik açıdan göz ardı edilmemelidir. Klinik pratikte vinorelbin, tek ajan olarak veya platin bazlı kemoterapiler ve hedefe yönelik ajanlarla kombinasyon halinde kullanılabilmektedir.

Günümüzde immünoterapilerin ve hedefe yönelik tedavilerin yaygınlaşmasına rağmen, vinorelbin özellikle belirli hasta gruplarında, yaşlı hastalarda ve kemoterapiye uygunluğu sınırlı olan olgularda klinik değerini korumaktadır. Ayrıca vinorelbin, oral kemoterapi yaklaşımının erken örneklerinden biri olması sayesinde onkolojide hasta konforu ve yaşam kalitesi açısından da önemli bir yere sahiptir.

ETKİ MEKANİZMASI

Vinorelbinin antitümör etkisi esas olarak mikrotübül dinamiğinin inhibisyonu yoluyla gerçekleşir. Mikrotübüller, hücre iskeletinin temel yapı taşlarından biri olup hücre şeklinin korunması, hücre içi transport ve mitoz sırasında kromozomların ayrılması gibi hayati işlevlerde rol oynar. Özellikle mitotik iğ ipliklerinin oluşumu ve fonksiyonu, mikrotübül bütünlüğüne doğrudan bağımlıdır. Bu nedenle mikrotübül fonksiyonunun bozulması, hücre bölünmesinin durmasına ve hücre ölümüne yol açar (4).

[1] Dr., İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, suleymanguzel34@hotmail.com, ORCID iD: 0009-0000-9163-4938

DOI: 10.37609/akya.4400.c21644

KAYNAKLAR

1. Noble RL. The discovery of the vinca alkaloids—chemotherapeutic agents against cancer. Biochemistry and Cell Biology. 1990;68(12):1344–1351. doi:10.1139/o90-197
2. Gregory RK, Smith IE. Vinorelbine—a clinical review. British Journal of Cancer. 2000;82(12):1907–1913. doi:10.1054/bjoc.2000.1203
3. Jassem J, Ramlau R, Karnicka-Młodkowska H, et al. A multicenter randomized phase II study of oral vs. intravenous vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer patients. Annals of Oncology. 2001;12(10):1375–1381. doi:10.1023/A:1012539225493
4. Jordan MA, Wilson L. Microtubules as a target for anticancer drugs. Nature Reviews Cancer. 2004;4(4):253–265. doi:10.1038/nrc1317
5. Jordan MA. Mechanism of action of antitumor drugs that interact with microtubules and tubulin. Current Medicinal Chemistry – Anti-Cancer Agents. 2002;2(1):1–17. doi:10.2174/1568011023354290
6. Binet S, Chaineau E, Fellous A, et al. Immunofluorescence study of the action of navelbine, vincristine and vinblastine on mitotic and axonal microtubules. International Journal of Cancer. 1990;46(2):262–266. doi:10.1002/ijc.2910460220
7. Mollinedo F, Gajate C. Microtubules, microtubule-interfering agents and apoptosis. Apoptosis. 2003;8(5):413–450. doi:10.1023/A:1025513106330
8. Pasquier E, Honoré S, Braguer D. Microtubule-targeting agents in angiogenesis: where do we stand? Drug Resistance Updates. 2006;9(1-2):74–86. doi:10.1016/j.drup.2006.04.003
9. Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard JY, et al. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small-cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients. Journal of Clinical Oncology. 1994;12(2):360–367. doi:10.1200/JCO.1994.12.2.360
10. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. Journal of the National Cancer Institute. 1999;91(1):66–72. doi:10.1093/jnci/91.1.66
11. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. The New England Journal of Medicine. 2005;352(25):2589–2597. doi:10.1056/NEJMoa043623
12. Martín M, Ruiz A, Muñoz M, et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial. The Lancet Oncology. 2007;8(3):219–225. doi:10.1016/S1470-2045(07)70041-4
13. Marty M, Fumoleau P, Adenis A, et al. Oral vinorelbine pharmacokinetics and absolute bioavailability study in patients with solid tumors. Annals of Oncology. 2001;12:1643–1649. doi:10.1023/A:1013180903805
14. Crawford J, Caserta C, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. Annals of Oncology. 2010;21(Suppl 5):v248–v251. doi:10.1093/annonc/mdq195

ESTRAMUSTİN

Sait KİTAPLI [1]

ESTRAMUSTİN

Estramustin fosfat (EMP), prostat kanseri tedavisinde bilimsel açıdan önemli bir yere sahip olan hem hormonal hem de sitotoksik özellikler gösteren özgün bir ajandır. İlk geliştirildiği dönemden itibaren özellikle mKDPK tedavisinde farklı amaçlarla kullanılmış; zaman içerisinde ise kombinasyon kemoterapilerinin gelişimine önemli katkılar sağlamıştır. Oral yolla uygulanabilmesi, klasik kemoterapötiklerden farklı bir etki mekanizmasına sahip olması ve östrojenik özellikler göstermesi EMP için temel unsurlardır.

ETKİ MEKANİZMASI

EMP, estradiol-1β-fosfata bağlı bir nornitrojen hardaldır (1). İlacın geliştirilme sürecinde başlangıçta alkilleyici bir ajan olarak tasarlanmış olmasına rağmen, sonraki deneysel ve klinik çalışmalar antitümör etkinliğinin esas olarak alkilleyici özelliklerinden değil, mikrotübül dinamiği üzerindeki etkilerinden kaynaklandığını ortaya koymuştur. EMP oral alımdan sonra hızla defosforile olarak aktif metabolitlerine dönüşür. Bu metabolitler, hücre içinde mikrotübül ilişkili proteinlere (Microtubule Associated Proteins; MAP1, MAP2 ve tau) bağlanır. Bu bağlanma sonucunda mikrotübül stabilitesi bozulur, mitotik iğ ipliklerinin oluşumu engellenir ve hücre döngüsü metafaz anafaz geçişinde durdurulur. Sonuç olarak hücre bölünmesi inhibe edilir ve apoptoz tetiklenir. (2-5). EMP'nin bu etkisi, vinka alkaloidleri veya taksanlar gibi klasik mikrotübül inhibitörlerinden farklıdır. Bu ajanlar tubuline doğrudan bağlanırken, EMP mikrotübül ilişkili proteinleri hedef alır. Bu farklı bağlanma bölgesi, EMP'nin taksanlarla birlikte kullanıldığında sinerjik etki göstermesinin biyolojik temelini oluşturmaktadır (6).

Antitümör etkiye katkıda bulunan ikinci mekanizma ise EMP'nin östrojenik özellikleridir. Estradiol türevi olması nedeniyle hipotalamo hipofizer aks üzerinde baskılayıcı etki gösterir; luteinizan hormon (LH) salınımını azaltır ve testiküler testosteron üretimini düşürür. Ayrıca serum seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeylerini artırarak serbest testosteron fraksiyonunu azaltır. Bu hormonal etkiler, prostat kanseri hücrelerinin androjen bağımlılığını baskılayarak antitümör etkinliğe katkıda bulunur (7).

EMP oral yolla uygulanan bir ajandır ve bu özelliği klinik kullanımda önemli bir avantaj sağlamaktadır. Gastrointestinal sistemden emildikten sonra hızla defosforile edilerek estramustine dönüşür. Emilimi kalsiyum içeren gıdalardan etkilenebileceği için tedavi sırasında süt ve süt ürünleri ile birlikte alınmaması önerilir (8).

İlacın proteine bağlanma oranı %99'dur ve geniş bir doku dağılımına sahiptir. Karaciğerde metabolize edilir ve başlıca safra yoluyla atılır. Plazma yarı ömrü 10-20 saattir ve bu durum ilacın sürekli bir farmakolojik etki göstermesine katkıda bulunur.

EMP 'nin farmakodinamik özellikleri hem sitotoksik hem de hormonal etkilerin birlikte ortaya çık-

[1] Uzm. Dr., Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, kitaplisait@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1143-1864

DOI: 10.37609/akya.4400.c21645

Endokrin / Östrojenik Yan Etkilerin Yönetimi

EMP'nin östrojenik etkilerine bağlı yan etkiler sık görülür, ancak çoğu zaman hayatı tehdit edici değildir (8).

Yönetim; Sıklıkla semptomatik tedavi yaklaşımıdır. Non steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar, lokal destekleyici önlemler kullanılır. Ciddi ve rahatsız edici semptomlarda doz azaltımı gerekir. Hastaların önceden bilgilendirilmesi gerekir. Bu yan etkiler genellikle tek başına tedavi kesmeye neden olmaz (19).

Hematolojik Toksisite Yönetimi

Hematolojik toksisite EMP ile nadirdir, ancak özellikle kombinasyon tedavilerinde izlenmelidir. Düzenli tam kan sayımı yapılır. Grade 1–2'de izlem yapılırken; Grade ≥3' de ise; Tedaviye ara verilir. Diğer nedenler (infeksiyon, eşlik eden ilaçlar) ekarte edilir. Çoğu durumda EMP kalıcı olarak kesilir (9).

Hepatik Toksisite Yönetimi

EMP ile karaciğer enzim yüksekliği sık görülse de genellikle hafiftir. Grade 1–2'de haftalık kan tetkikleri ile izlem yapılırken; Grade ≥3'de tedavi durdurulur. Eş zamanlı hepatotoksik ajanlar gözden geçirilir. Tedavinin yeniden başlatılması önerilmez (9).

Doz modifikasyonu EMP tedavisinde sıklıkla gereklidir. Tedavi kesilmesini gerektiren durumlar ise; Tekrarlayan Grade ≥3 toksisite, Tromboembolik olay gelişimi ve yaşam kalitesini ciddi biçimde bozan gastrointestinal toksisite şeklindedir (22).

Güncel klinik pratikte bu durumlarda daha güvenli ve etkili alternatif ajanlara geçiş tercih edilmektedir.

EMP başlanmadan önce hasta seçimi en kritik adımdır. Tromboembolik risk varlığında kullanılmamalıdır. Toksisite geliştiğinde erken kesme, geç kalmaktan daha güvenlidir. Günümüzde toksisite fayda dengesi nedeniyle yerini modern hormonal ajanlara bırakmıştır.

KAYNAKLAR

1. Tew KD, Stearns ME. Hormone-independent, non-alkylating mechanism of cytotoxicity for estramustine. UrolRes 1987; 15:155–160. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
2. Tew KD, Glusker JP, Hartley-Asp B, et al. Preclinical and clinical perspectives on theuse of estramustine as an antimitotic drug. PharmacolTher 1992; 56:323–339. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
3. Dahllof B, Billstrom A, Cabral F, et al. Estramustine depolymerizes microtubules by binding to tubulin. CancerRes 1993; 53:4573–4581. [PubMed] [Google Scholar]
4. Speicher LA, Laing N, Barone LR, et al. Interaction of an estramustine photo affinity analogue with cytoskeletal proteins in prostate carcinoma cells. Mol Pharmacol 1994; 46:866–872. [PubMed] [Google Scholar]
5. Oettel M, Schillinger E (6 December 2012). Estrogens and Antiestrogens II: Pharmacology and Clinical Application of Estrogens and Antiestrogen. Springer Science & Business Media. pp. 540–. ISBN 978-3-642-60107-1.
6. Qin Z, Li X, Zhang J, Tang J, Han P, Xu Z, Yu Y, Yang C, Wang C, Xu T, Xu Z, Zou Q. Chemotherapy with or without estramustine for treatment of castration-resistant prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2016 Sep;95(39):e4801. doi: 10.1097/MD.0000000000004801. PMID: 27684806; PMCID: PMC5265899.
7. Yamanaka H, Shida K. [Pharmacology and metabolism of a new therapeutic drug for prostatic cancer "Estracyt"]. Gan To Kagaku Ryoho. 1984 Mar;11(3):537-44. Japanese. PMID: 6422861.
8. Bergenheim AT, Henriksson R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of estramustine phosphate. Clin Pharmacokinet. 1998 Feb;34(2):163-72. doi: 10.2165/00003088-199834020-00004. PMID: 9515186.
9. Perry CM, McTavish D. Estramustine phosphate sodium. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in prostate cancer. Drugs Aging. 1995 Jul;7(1):49-74. doi: 10.2165/00002512-199507010-00006. PMID: 7579781.
10. Emcyt (estramustine) [prescribing information]. New York, NY: Pharmacia & Upjohn Co LLC; April 2023.
11. Basch E, Loblaw DA, Oliver TK, et al. Systemic therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario clinical practice guideline. J Clin Oncol. 2014;32(30):3436-3448. [PubMed 25199761]
12. Hedlund PO, Jacobsson H, Vaage S, Hahne B, Sandin T, Kontturi M, Nordle O, Esposti P. Treatment of high-grade, high-stage prostate cancer with estramustine phosphate or diethylstilbestrol. A double-blindstudy. The SPCG-1 Study Group. Scandinavian Prostate Cancer Group. Scand J UrolNephrol. 1997 Apr;31(2):167-72. doi: 10.3109/00365599709070324. PMID: 9165581
13. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN Jr, Jones JA, Taplin ME, Burch PA, Berry D, Moinpour C, Kohli M, Benson MC, Small EJ, Raghavan D, Crawford ED. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med. 2004 Oct 7;351(15):1513-20. doi: 10.1056/NEJMoa041318. PMID: 15470214.
14. Walczak JR, Carducci MA; Eastern Cooperative Oncology Group E1899. Phase 3 randomized trial evaluating second-line hormonal therapy versus docetaxel-estramustine combination chemotherapy on progression-free survival in asymptomatic patients with a rising prostate-specific antigen level after hormonal therapy for prostate cancer: an Eastern Coo-

perative Oncology Group (E1899), Intergroup/ Clinical Trials Support Unit study. Urology. 2003 Dec 29;62 Suppl 1:141-6. doi: 10.1016/j.urology.2003.09.006. PMID: 14747052.

15. Fizazi K, Lesaunier F, Delva R, Gravis G, Rolland F, Priou F, Ferrero JM, Houedé N, Mourey L, Theodore C, Krakowski I, Berdah JF, Baciuchka M, Laguerre B, Fléchon A, Ravaud A, Cojean-Zelek I, Oudard S, Labourey JL, Lagrange JL, Chinet-Charrot P, Linassier C, Deplanque G, Beuzeboc P, Geneve J, Davin JL, Tournay E, Culine S. A phase III trial of docetaxel-estramustine in high-risk localised prostate cancer: a planned analysis of response, toxicity and quality of life in the GETUG 12 trial. Eur J Cancer. 2012 Jan;48(2):209-17. doi: 10.1016/j.ejca.2011.10.015. Epub 2011 Nov 24. PMID: 22119204.
16. Eastham JA, Kelly WK, Grossfeld GD, Small EJ; Cancer and Leukemia Group B. (CALGB) 90203: a randomizedphase 3 study of radical prostatectomy alone versus estramustine and docetaxel before radical prostatectomy for patients with high-risk localized disease. Urology. 2003 Dec 29;62 Suppl 1:55-62. doi: 10.1016/j.urology.2003.09.052. PMID: 14747042.
17. Kitamura T (February 2001). "Necessity of re-evaluation of estramustine phosphate sodium (EMP) as a treatment option for first-line monotherapy in advanced prostate cancer". International Journal of Urology. 8 (2): 33–36. doi:10.1046/j.1442-2042.2001.00254.x.PMID 11240822. S2CID 43384150.
18. Ravery V, Fizazi K, Oudard S, Drouet L, Eymard JC, Culine S, et al. (December 2011). "The use of estramustine phosphate in the modern management of advanced prostate cancer". BJU International. 108 (11):
19. Galbraith SM, Duchesne GM (April 1997). "Androgens and prostate cancer: biology, pathology and hormonal therapy". European Journal of Cancer. 33 (4): 545–554. doi:10.1016/S0959-8049(96)00444-3. PMID 9274433
20. Fizazi K, Le Maitre A, Hudes G, Berry WR, Kelly WK, Eymard JC, et al. (November 2007). "Addition of estramustine to chemotherapy and survival of patients with castration-refractory prostate cancer: a meta-analysis of individual patient data". The Lancet. Oncology. 8 (11): 994–1000. doi :10.1016/S1470-2045(07)70284-X. PMID 17942366.
21. Daponte D, Sylvester R, De Pauw M, Fryszman A, Smith RM, Smith PH (August 1983). "Change in white cell count during treatment of advanced cancer of the prostate with estramustine phosphate and with stilboestrol". British Journal of Urology. 55 (4): 408–412. doi:10.1111/j.1464-410X.1983.tb03333.x. PMID 6349745
22. Estracyt Capsules-Summary of Product Characteristics (SPC)". electronic Medicines Compendium. Pfizer Limited. 12 August 2013. Archived from the original on 22 February 2014. Retrieved 8 February 2014.

ERİBULİN MESİLAT

Pembegül YUMUŞTUTAN [1]

ERİBULİN MESİLAT

Eribulin mesilat, *Halichondria okadai diye bilinen bir deniz süngerinden* elde edilen doğal bir ürün olan halikondrin B'nin bir analoğudur. Farmakolojik olarak halikondrin sınıfı antineoplastik ajanlara ait bir mikrotübül dinamik inhibitörüdür (2).

1. ERİŞKİN DOZ ŞEMASI VE UYGULAMA PROTOKOLÜ

Standart doz; her 21 günde bir olmak üzere, 1. ve 8. günlerinde intravenöz (IV) olarak 1,4 mg/m²'dir (1). Tedavi, hastalık progresyonun gelişene veya kabul edilemez toksisite oluşana kadar devam edilir.

Sitotoksik bir ajan olan eribulin mesilatın hazırlanma süreci, yüksek düzeyde dikkat ve sıkı güvenlik protokolleri çerçevesinde yürütülmelidir (3). İlaç, seyreltilmeden uygulanabileceği gibi alternatif olarak %0,9 sodyum klorür (izotonik) çözeltisi ile seyreltilerek de hastaya verilebilir. Ancak, farmasötik uyumsuzluk nedeniyle dekstroz içeren solüsyonlarla kesinlikle karıştırılmamalıdır. Hazırlanan infüzyon çözeltisinin stabilitesi oda sıcaklığında 4 saat, buzdolabı koşullarında (2°C - 8°C) ise 24 saat ile sınırlıdır.

Uygulama, 2 ile 5 dakika sürecek şekilde IV infüzyon yoluyla gerçekleştirilir. Eribulin vezikan bir ajan olarak sınıflandırılmasa da ekstravazasyon gelişmesi durumunda standart semptomatik bakım prosedürleri derhal devreye sokulmalıdır. Farmakokinetik profili incelendiğinde; ilacın karaciğerde minimal düzeyde metabolize olduğu, yaklaşık 40 saatlik bir eliminasyon yarı ömrüne sahip olup ve %82 oranında değişmemiş ilaç formunda safra aracılığıyla feçesle atıldığı tespit edilmiştir.

Özel Popülasyonlarda Doz Ayarı (1,2,4):

Eribulin tedavisi planlanırken hastanın renal ve hepatik fonksiyonları belirleyici rol oynamaktadır. Kreatinin klerensi (CrCl) 50 mL/dk ve üzerinde olan hastalarda standart dozaj korunurken; orta dereceli renal yetmezliği (CrCl 15-49 mL/dk) bulunan hastalarda başlangıç dozunun 1,1 mg/m²'ye düşürülmesi önerilmektedir. Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) tanısıyla hemodiyaliz desteği alan hastalarda ise hesaplanan dozun %80 oranında azaltılarak uygulanması klinik açıdan uygun bir yaklaşımdır. Karaciğer yetmezliği durumunda ise Child-Pugh skorlaması baz alınmalıdır; buna göre Child-Pugh A (hafif) düzeyindeki hastalarda başlangıç dozu 1,1 mg/m², Child-Pugh B (orta) düzeyindeki hastalarda ise 0,7 mg/m² olarak belirlenmelidir. Ağır karaciğer fonksiyon bozukluğu (Child-Pugh C) olan hastalarda ise yeterli klinik veri bulunmadığı için ilacın kullanımı önerilmemektedir.

Antropometrik değerlendirmelerde, ASCO kılavuzları uyarınca vücut kitle indeksi (VKI) 30kg/m² ve üzerinde olan obez hastalarda doz hesaplaması yapılırken gerçek vücut ağırlığı kullanılmalıdır. Geriatrik popülasyonda ilacın etkinliği ve güvenliği genç hastalarla benzerlik gösterse de, yaşlılarda eşlik eden

[1] Uzm. Dr., Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, yumustutan@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-9070-7162

DOI: 10.37609/akya.4400.c21646

azaltımı düşünülmelidir. Ayarıca ateşle birlikte seyreden nötropeni durumunda acil müdahale ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi gereklidir.

Periferik Nöropatiye Yaklaşım

Eribulin, duyusal periferik nöropatiye neden olabilir. Uyuşma, karıncalanma, yanma gibi semptomları olan duyusal nöropati kümülatif seyredebilir.

Liposarkom hastalarında periferik nöropatinin ilk ortaya çıkmasına kadar olan medyan süre 5 ay (3,5-9 ay) iken meme kanserinde bu süre yaklaşık 12 hafta olduğu görülmüştür. Periferik nöropati tedavinin gecikmesi veya kesilmesi gerektirebilir.

Grade 3 veya 4 nöropati gelişen hastalarda, semptomlar Grade 2 veya altına düşene kadar tedaviye ara verilmeli, sonrasında doz azaltılarak devam edilmelidir.

Periferik nöropati, bazı hastalarda süre olarak uzayabilir. Örneğin metastatik meme kanseri hastalarının %5'inde bir yıldan daha uzun ve liposarkom hastalarının %60'ında 60 günden fazla; periferik nöropatili liposarkom hastalarının da %60'ından fazlası 6 aylık bir medyan takip içinde iyileşmemiştir.

QT Uzaması ve Kardiyak İzlem

Eribulin, QT aralığında uzamaya neden olabilir. Özellikle ilk başlandığı dönemde yakın takip edilmelidir. Kalp yetmezliği, konjenital uzun QT sendromu veya bradiaritmi gibi aritmi öyküsü olan hastalarda yakın EKG izlemi yapılmalıdır. Hipokalemi ve hipomagnezemi gibi elektrolit bozuklukları tedaviye başlanmadan önce mutlaka düzeltilmelidir.

KAYNAKLAR

1. https://www.uptodate.com/contents/eribulin-drug-information?search=eribulin+mesilat&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&source=panel_search_result&selectedTitle=1~15&display_rank=1
2. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210204150721/anx_150721_en.pdf
3. Ovesen JL, Sammons D, Connor TH, et al; US Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health. NIOSH list of hazardous drugs in healthcare settings, 2024. https://doi.org/10.26616/NIOSHPUB2025103. Updated December 18, 2024. Accessed December 20, 2024.
4. Krens SD, Lassche G, Jansman FGA, et al. Dose recommendations for anticancer drugs in patients with renal or hepatic impairment. Lancet Oncol. 2019;20(4):e200-e207. doi:10.1016/S1470-2045(19)30145-7
5. Griggs JJ, Bohlke K, Balaban EP, et al. Appropriate systemic therapy dosing for obese adult patients with cancer: ASCO guideline update. J Clin Oncol. 2021;39(18):2037-2048. doi:10.1200/JCO.21.00471
6. Dybdal-Hargreaves N, Risinger A, Mooberry S, et all. Eribulin mesylate: mechanism of action of a unique microtubule-targeting agent.Clin Cancer Res (2015) 21 (11): 2445–2452.
7. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. Lancet 2011; 377:914.
8. Manso L, Moreno Antón F, Izarzugaza Perón Y, et al. Safety of eribulin as third-line chemotherapy in HER2-negative, advanced breast cancer pre-treated with taxanes and anthracycline: OnSITE study. Breast J 2019; 25:219.
9. Kaufman PA, Awada A, Twelves C, et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. J Clin Oncol 2015; 33:594.
10. Yuan P, Hu X, Sun T, et al. Eribulin mesilate versus vinorelbine in women with locally recurrent or metastatic breast cancer: A randomised clinical trial. Eur J Cancer 2019; 112:57.
11. Schöffski P, Chawla S, Maki RG, et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet 2016; 387:1629.
12. Demetri GD, Schöffski P, Grignani G, et al. Activity of Eribulin in Patients With Advanced Liposarcoma Demonstrated in a Subgroup Analysis From a Randomized Phase III Study of Eribulin Versus Dacarbazine. J Clin Oncol 2017; 35:3433.
13. Blay JY, Schöffski P, Bauer S, et al. Eribulin versus dacarbazine in patients with leiomyosarcoma: subgroup analysis from a phase 3, open-label, randomised study. Br J Cancer 2019; 120:1026.
14. B Liu, L Liu, J Ran et all. A randomized trial of eribulin monotherapy versus eribulin plus anlotinib in patients with locally recurrent or metastatic breast cancer. 2023 Jun;8(3):101563. doi: 10.1016/j.esmoop.2023.101563. Epub 2023 Jun 6.
15. Tolaney S, Kalinsky K, Kaklamani V et all. Eribulin Plus Pembrolizumab in Patients with Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (ENHANCE 1): A Phase Ib/II Study. 2021 Jun 1;27(11):3061-3068. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4726. Epub 2021 Mar 16.

VİNFLUNİN

Salih KARATLI [1]

MOLEKÜL

Vinflunin, vinka alkaloidleri sınıfına ait yarı sentetik bir antineoplastik ajandır ve vinorelbinin diflorlanmış türevi olarak geliştirilmiştir. Moleküler formülü C45H54F2N4O8 olup, moleküler ağırlığı 816,94 g/mol'dür. Beyaz ila beyaza yakın toz formunda olup, etanol gibi organik çözücülerde çözünür. Vinka alkaloidleri (vinblastin, vinkristin, vinorelbin gibi) hücre iskeletinin temel bileşeni mikrotübülleri hedefler; vinflunin de tubulin üzerinde vinka bağlanma bölgesine bağlanarak mikrotübül dinamiklerini bozar. Bu özellik, proliferatif hücrelerde mitotik durma ve apoptoza yol açar. Vinflunininin özgün yapısal özelliği, katarantin türevi iskeletin C20' pozisyonuna iki flor atomunun eklenmesi sonucu oluşan diflorlanmış yapıdır. Bu modifikasyon, vinorelbine göre antitümör etkinliği artırırken nörotoksisiteyi azaltır. Preklinik in vitro çalışmalarda vinflunininin inhibitör konsantrasyon 50 (IC50) değerlerinin nanomolar düzeylerde (yaklaşık 10^{-8} mol/L) olduğu, bu konsantrasyonlarda farklı tümör hücre hatlarında proliferatif aktivitenin anlamlı biçimde baskılandığı rapor edilmiştir. Klinik olarak Javlor ticari adıyla bilinir ve intravenöz infüzyon formunda (25 mg/mL konsantre) sunulur; vial boyutları 50 mg/2 mL ve 250 mg/10 mL'dir. Başlıca endikasyonu, platin içeren kemoterapi sonrası ilerlemiş/metastatik geçiş hücreli ürotelyal karsinomda (mesane, üreter, renal pelvis veya üretra kaynaklı) monoterapidir. Standart doz 320 mg/m² olup her 3 haftada bir intravenöz olarak uygulanır. Performans durumu Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 1, ileri yaş (>75), renal yetmezlik veya pelvik radyoterapi öyküsü gibi durumlarda vinflunin dozu 280 veya 250 mg/m²'ye düşürülebilir. Vinflunin, 1990'ların sonunda Pierre Fabre Laboratuvarları tarafından süperasit kimyası kullanılarak vinorelbinden sentezlenerek geliştirilmiştir. Bu molekül, sitotoksik kemoterapi seçeneklerinin sınırlı olduğu sonraki basamak tedavilerde önemli bir rol oynar.

Etki Mekanizması

Vinflunininin mikrotübül dinamiklerini bozarak hücre döngüsünü etkiler. Mikrotübüller, α ve β-tubulin dimerlerinin polimerizasyonu ile oluşan dinamik yapılardır ve mitotik iğ ipliklerini oluşturarak kromozom ayrılmasını sağlar. Vinflunin, tubulin'e vinka alkaloid bağlanma bölgesinde bağlanarak polimerizasyonu inhibe eder. Bu etki, mikrotübül dinamik instabilite sürecini bozarak mitotik iğ oluşumunu engeller ve hücre döngüsünde metafaz/anafaz geçişini durdurur. Sonuçta, G2/M fazında duraklama ve apoptoz gelişir. Diflorlanmış yapısı, vinorelbine göre tubulin afinitesini değiştirir. Daha düşük afiniteye rağmen mikrotübül büyüme hızını yavaşlatarak ve büyüme fazlarını uzatarak antitümör etkinliği artırır. Preklinik çalışmalarda vinflunin, vinorelbine kıyasla daha üstün in vivo antitümör aktivite göstermiştir; örneğin MX-1 (insan meme kanseri kaynaklı xenograft modeli) tümörlerinde tümör büyümesini %61 oranında inhibe ettiği bildirilmiştir. In vitro sitotoksisite testlerinde çeşitli tümör hatlarında (ürotelyal, meme, akciğer) nanomolar konsantrasyonlarda proliferasyonu dur-

[1] Uzm. Dr., Ankara Etlik Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, karatlisalih@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-4237-1606

DOI: 10.37609/akya.4400.c21647

KAYNAKLAR

1. Bellmunt J, et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. J Clin Oncol. 2009;27(27):4454-4461.
2. Culine S, et al. A phase II study of vinflunine in bladder cancer patients progressing after first-line platinum-containing regimen. Br J Cancer. 2006;94(10):1395-1401.
3. Vaughn DJ, et al. Vinflunine in platinum-pretreated patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: results of a large phase 2 study. Cancer. 2009;115(18):4110-4117.
4. Garcia-Donas J, et al. Maintenance therapy with vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in patients with advanced urothelial carcinoma with a response after first-line chemotherapy (MAJA; SOGUG 2011/02): a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2017;18(5):672-681.
5. Demir B, et al. Second-line chemotherapy for advanced bladder cancer: taxanes versus vinflunine. Acta Haematol Oncol Turc. 2025;58(2):150-155.
6. Gerullis H, et al. Vinflunine in the treatment of advanced urothelial cancer: clinical evidence and experience. Ther Adv Urol. 2017;9(1):28-35.
7. Powles T, et al. Erdafitinib or Chemotherapy in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 2023;389(21):1961-1971. (THOR trial)
8. Bennouna J, Delord J-P, Campone M, Nguyen LJCcr: Vinflunine: a new microtubule inhibitor agent. 2008, 14(6):1625-1632.
9. Verma A, Verma S, Verma A: A COMPREHENSIVE REVIEW ON VINCA ALKALOIDS IN CANCER TREATMENT. 2025.
10. Bhure P, Wagh R, Bankar T, Karhale S, Saruk V, Garad MJIJoSR, Technology: A Review on Vinca Alkaloids in Cancer Therapy: Mechanisms, Cultivation and Future Prospects. 2025.

VİNDESİN

Halil İbrahim ONMAZ [1]

GİRİŞ

Vinka alkaloidleri, bitkilerden elde edilen organik yapıda bileşiklerdir. Bu ilaç grubu ilk kez Catharanthus roseus (Vinca rosea) bitkisinden izole edilmiş ve 1960'lı yıllardan itibaren hematolojik ve solid malignitelerin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Vinblastin ve vinkristin, klinik kullanıma ilk giren vinka alkaloidleri olup akciğer kanseri gibi solid tümörlerde, akut lösemiler ve lenfomalar başta olmak üzere birçok malignitede uzun yıllar standart tedavilerin temel bileşenleri arasında yer almıştır.(1)

Vindesin, vinblastin molekülünün yarı sentetik bir türevi olarak geliştirilmiş ve daha güçlü antitümör aktivite elde etme hedefiyle klinik çalışmalara dahil edilmiştir.(2) Çalışmalarda mikrotübül polimerizasyonu üzerindeki inhibitör etkisinin vinblastin ve vinkristin ile benzer olduğu, bazı tümör modellerinde ise daha belirgin sitotoksisite sağladığı gösterilmiştir.(3-4)

ETKİ MEKANİZMASI

Vinka alkaloidlerinin sitotoksisitedeki ana mekanizması, tübülin ile etkileşime girerek mikrotübüllerin işlevini bozmasıdır.(5) Bu etki ile birlikte hücre siklusu G2/M fazında durur, mitotik iğ oluşamaz ve apoptoz mekanizması aktive edilir. Vindesinin sitotoksik etkisi hücre döngüsüne bağımlıdır ve hızlı çoğalan malign hücrelerde daha belirgindir. Bununla birlikte kemik iliği, gastrointestinal epitel ve saç folikülleri gibi normal dokulardaki hızlı bölünen hücrelerde yan etkilerin ortaya çıkmasına neden olur.(6)

Uygulaması intravenöz yolla yapılır. Oral biyoyararlanımı yeterli olmadığı için klinik uygulaması yoktur. Santral sinir sistemine geçişi sınırlıdır ve başlıca karaciğerde metabolize edilir. CYP3A inhibitörleri (örneğin azol grubu antifungaller ve makrolid antibiyotikler) ile birlikte kullanımı, vindesin plazma düzeylerini artırarak toksisite riskini yükseltebilir.

KLİNİK ÇALIŞMALAR

Vindesin ile ilgili klinik araştırmalar daha çok 1980 ve 1990'lı yıllarda yapılmış olup, çoğunlukla diğer vinka alkaloidleri ile karşılaştırmalı şekilde planlanmıştır. Faz 3 çalışmalar sınırlı olup, daha çok kombinasyon kemoterapilerinde yer almıştır. Bu çalışmalarda vindesin, hematolojik maligniteler ve bazı solid tümörlerde etkinlik göstermiş olmakla birlikte, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım açısından standart tedavilere belirgin bir üstünlük sağlayamamıştır. Buna karşın, özellikle periferik nörotoksisite ve miyelosupresyon gibi tedaviye bağlı yan etkilerin daha sık gözlenmesi, ilacın klinik kullanımını sınırlayan temel faktörler arasında yer almıştır.(7,8)

Japonya Vinorelbine Akciğer Kanseri İşbirliği Çalışma Grubu tarafından yürütülen randomize karşılaştırmalı bir çalışmada, daha önce tedavi almamış evre IIIB veya IV Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK) olan hastalarda vinorelbin ve vindesin monoterapilerinin etkinliği ve güvenilirliği değerlendirilmiştir. Yanıt ve toksisite açısından değerlendirilen

[1] Uzm. Dr., Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, dr.ibrahimonmaz@gmail.com, ORCID iD: 0009-0000-7896-3438

DOI: 10.37609/akya.4400.c21648

melidir; genellikle 25–50 mL dilüsyon içinde 5–10 dakika sürede infüzyon tercih edilir, ancak uygun koşullarda 1–3 dakika içinde yavaş intravenöz bolus şeklinde de uygulanabilir. Vindesin belirgin vezikan özellik gösterdiğinden, infüzyon öncesinde ve sırasında damar yolu erişiminin doğru yerleşimi dikkatle kontrol edilmeli ve ekstravazasyondan kaçınılmalıdır. (16,27)

Ekstravazasyon gelişmesi durumunda infüzyon derhal durdurulmalı, set bağlantısı kesilmeli ve iğne veya kanül başlangıçta yerinde bırakılarak mümkün olduğunca ekstravaze ilaç aspire edilmelidir; hat yıkanmamalıdır. Ardından lokal hiyalüronidaz uygulanmalı ve kanül çıkarılmalıdır.(16,27) Etkilenen bölgeye 1–2 gün boyunca günde dört kez 20 dakika süreyle kuru ılık kompres uygulanması ve ekstremitenin elevasyonda tutulması önerilir. Tedavinin sürdürülmesi gerekiyorsa, kalan doz ayrı bir venöz girişim yoluyla uygulanmalıdır.

Ciddi olgularda doku nekrozu gelişebileceğinden, erken dönemde plastik cerrahi değerlendirmesi gerekebilir.(27) Ekstravazasyonun önlenmesi için eğitimli personel ve uygun damar yolu seçimi kritik öneme sahiptir.

KAYNAKLAR

1. Rowinsky EK, Donehower RC. The clinical pharmacology and use of antimicrotubule agents in cancer chemotherapy. Pharmacol Ther. 1991;52(1):35–84. doi:10.1016/0163-7258(91)90051-L.
2. Sahelian R. Alkaloid substances in plants: vinca, ergot and ephedra alkaloid compounds. Available from: https://www.raysahelian.com/alkaloids.html [Accessed: 9 July 2011].
3. Himes RH. Interactions of the Catharanthus (Vinca) alkaloids with tubulin and microtubules. Pharmacol Ther. 1991;51(3):257–267. doi:10.1016/0163-7258(91)90081-V.
4. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. Cancer: Principles & Practice of Oncology. 11th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019.
5. Japanese Vinorelbine Lung Cancer Cooperative Study Group. Randomized trial of vinorelbine versus vindesine in previously untreated stage IIIB or IV non-small-cell lung cancer. Ann Oncol. 1996;7(8):815–820. doi:10.1093/oxfordjournals.annonc.a010760.
6. Randomized phase III trial of dacarbazine and vindesine with or without cisplatin in metastatic malignant melanoma. Eur J Cancer. 1998;34(9):1368–1374.
7. De Marinis F, Rinaldi M. The role of vindesine and lonidamine in the treatment of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: a phase III randomized FONICAP trial. Tumori. 1999;85(3):177–182. doi:10.1177/030089169908500306.
8. Kubota K, Watanabe K, Japanese Taxotere Lung Cancer Study Group. Phase III randomized trial of docetaxel plus cisplatin versus vindesine plus cisplatin in patients with stage IV non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2004;22(2):254–261. doi:10.1200/JCO.2004.06.114.
9. Falkson G, Burger W. A phase II trial of vindesine in hepatocellular cancer. Oncology. 1995;52(1):86–87. doi:10.1159/000227434.
10. Lexicomp Online. Vindesine: Drug information. Available from: https://www.uptodate.com [Accessed: 20 January 2026].
11. UpToDate®. Vinca alkaloids: adverse effects and toxicity. Available from: https://www.uptodate.com [Accessed: 20 January 2026].
12. BC Cancer Agency. Drug Manual: Vindesine. Available from: https://www.bccancer.bc.ca/drug-database [Accessed: 20 January 2026].
13. UpToDate®. Vinca alkaloids: neurotoxicity and management. Available from: https://www.uptodate.com [Accessed: 20 January 2026].
14. Jordan MA, Wilson L. Microtubules as a target for anticancer drugs. Nat Rev Cancer. 2004;4(4):253–265.
15. Kavallaris M. Microtubules and resistance to tubulin-binding agents. Nat Rev Cancer. 2010;10(3):194–204.
16. Schulmeister L. Extravasation management: clinical update. Semin Oncol Nurs. 2011;27(1):82–90.
17. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hematopoietic Growth Factors. Version 2024.
18. Klastersky J, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2016.
19. Bohlius J, et al. Erythropoiesis-stimulating agents in cancer patients. Lancet. 2009.
20. Park SB, Goldstein D, Krishnan AV, et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. CA Cancer J Clin. 2013;63(6):419–437.
21. Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. J Clin Oncol. 2020;38(28):3325–3348.
22. Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. N Engl J Med. 2008;358(23):2482–2494.
23. O'Reilly S, Rowinsky EK. Pulmonary toxicity of antineoplastic therapy. J Clin Oncol. 1993;11(3):483–491.
24. Lacouture ME. Dermatologic toxicities of anticancer therapy. Nat Rev Cancer. 2006;6(12):803–812.
25. Lalla RV, et al. MASCC/ISOO mucositis guidelines. Cancer. 2014.
26. World Health Organization (WHO). Vincristine safety guidelines (intrathecal fatality prevention).
27. Pérez Fidalgo JA, et al. Management of chemotherapy extravasation: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2012.
28. Polovich M, Olsen M, LeFebvre KB. Chemotherapy and Biotherapy Guidelines and Recommendations for Practice. ONS; 2019.

İRİNOTEKAN

Talha ÖZÜDOĞRU [1]

GİRİŞ

İrinotekan, baskın olarak Çin'in güneyinde bulunan "mutluluk ağacı" olarak bilinen "Camptotheca acuminata" adlı ağaçtan üretilmiş kamptotesin (CPT) adlı molekülün bir analoğudur. CPT-11 olarak da bilinen irinotekan, bir antineoplastik ilaç olup topoizomeraz-1 inhibitörleri sınıfında yer almaktadır. Bir ön-ilaç olan irinotekan, vücutta karaciğer ve diğer dokularda, esteraz enzimleri ile 7-etil-10-hidroksikamptotesin (SN-38) adı verilen aktif metabolitine dönüştürülerek etkisini gösterir (1).

İrinotekan, kanser tedavisi için ilk onayını 1994 yılında Japonya'da almıştır. Amerika'da ise ilk kez 1996 yılında "Food and Drug Administration" (FDA), metastatik kolorektal kanserin tedavisinde bu ilacın kullanımına onay vermiştir. İrinotekan, kolorektal kanserin yanında günümüzde pankreas kanseri, mide ve özofagus kanseri, serviks kanseri ve glial tümörler gibi birçok kanser türünde tek ajan ya da diğer ilaçlarla kombine olarak kullanılmaktadır (2).

ETKİ MEKANİZMASI

İrinotekan ve diğer kamptotesin analoglarının temel hedefi topoizomeraz-1 enzimidir. Topoizomeraz-1 enzimi, DNA'da tek zincir kırığı oluşturup tekrar ligasyon yapma suretiyle DNA replikasyonu ve transkripsiyonu esnasında ortaya çıkan süper sarmal gerilimini azaltarak topolojik stresin azaltılmasını sağlar. Topoizomeraz-1 üzerinden etki eden antikanser ilaçlar, DNA replikasyonunun S fazında topoizomeraz-1'in DNA ile oluşturduğu geçici kompleksi stabilize ederek replikasyon ilerlerken tek zincir kırıklarının çift zincir kırıklarına dönüşmesine sebep olabilir. Bu durum, hücre döngüsünün durması ve apoptoza neden olarak hücre ölümüne yol açar (1).

İrinotekan, intravenöz olarak verildikten sonra dokularda karboksil esterazlar (CES) ve bütiril kolinesteraz tarafından aktif metaboliti olan SN-38'e dönüştürülür. Bu dönüşüm büyük oranda plazmada ve karaciğerde gerçekleştirilmektedir. SN-38, üridin difosfat glukuronil transferaz (UGT) aracılığı ile inaktif formu olan SN-38G'ye dönüştürülür ve safra yolu ile atılır. Ayrıca irinotekan, karaciğerde sitokrom p450 (CYP) enzimleri olan CYP3A4 ve CYP3A5 tarafınca da inaktif metabolitlerine dönüştürülebilmektedir (3).

KLİNİK ÇALIŞMALAR

Kolorektal kanser

İrinotekan, metastatik kolorektal kanserde hem birinci basamakta hem de ileri basamaklarda etkinliği gösterilmiş ve günümüzde yaygın olarak kullanılan bir ajandır. İlk olarak 1993 yılında Shimada ve arkadaşları tarafından yapılan faz 2 çalışmada, irinotekanın metastatik kolorektal kanserde antitümör etkinliği gösterilmiştir (4). Bu endikasyonda ilk randomize

[1] Uzm. Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji BD., talhaozudogru@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-5927-8387

DOI: 10.37609/akya.4400.c21649

etki eden antiemetik ilacın kullanımı tercih edilmelidir (55,62).

Hastalarda mukozit/stomatit yan etkisine karşı profilaktik olarak düzenli ağız hijyeni, yumuşak diş fırçası, irritanlardan kaçınma, uygun ağız gargaraları önerilmelidir. Semptomlar ortaya çıkar ve şiddetlenir ise topikal anestetikler, sistemik analjezi kullanılmalıdır (63).

Hepatotoksisite gelişmesi durumunda transaminazlar ve bilirübin düzeyleri yakından takip edilmeli ve düzelene kadar tedaviye ara verilmelidir. Düzeylerde gerileme olmaz ise karaciğer metastazı/progresyon, biliyer obstrüksiyon, viral hepatit reaktivasyonu gibi alternatif nedenler araştırılmalıdır.

Pulmoner toksisite, nadir görülen bir yan etki olsa da ağır seyirli potansiyeli nedeniyle mutlaka akılda tutulması ve erken müdahale edilmesi gerek bir tablodur. Pulmoner toksisite şüphesi oluştuğunda irinotekan tedavisi kesilmeli ve göğüs hastalıkları ile birlikte klinik değerlendirme yapılıp ilaç ilişkili pnömonit düşünülmesi halinde hastaya kortikosteroid ve destek tedavisi başlanmalıdır (58).

İrinotekana bağlı infüzyon reaksiyonu ve hipersensitivite görülmesi durumunda, infüzyon durdurulmalı, vital bulgular yakından takip edilmeli, hava yolu ve dolaşım desteği sağlanmalı ve tablonun şiddetine göre antihistaminik, kortikosteroid ve bronkodilatör tedaviler uygulanmalıdır (51).

KAYNAKLAR

1. Masuda N, Kudoh S, Fukuoka M. Irinotecan (CPT-11): pharmacology and clinical applications. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 1996;24(1):3–26.
2. Bailly C. Irinotecan: 25 years of cancer treatment. *Pharmacological Research*. 2019;148:104398.
3. de Man FM, Goey AKL, van Schaik RHN, et al. Individualization of Irinotecan Treatment: A Review of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Pharmacogenetics. *Clinical Pharmacokinetics*. 2018;57(10):1229–1254. doi:10.1007/s40262-018-0644-7
4. Shimada Y, Yoshino M, Wakui A, et al. Phase II study of CPT-11, a new camptothecin derivative, in metastatic colorectal cancer. CPT-11 Gastrointestinal Cancer Study Group. *Journal of Clinical Oncology*. 1993;11(5):909–913. doi:10.1200/JCO.1993.11.5.909
5. Cunningham D, Pyrhönen S, James RD, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet*. 1998;352(9138):1413–1418.
6. Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E, et al. Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet*. 1998;352(9138):1407–1412.
7. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2000;355(9209):1041–1047.
8. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus Fluorouracil and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(13):905–914. doi:10.1056/NEJM200009283431302
9. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(23):2335–2342. doi:10.1056/NEJMoa032691
10. Tournigand C, André T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(2):229–237.
11. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(23):3456–3461.
12. Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G, et al. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(19):3117–3125.
13. Papadimitriou CA, Papakostas P, Karina M, et al. A randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with irinotecan, leucovorin and fluorouracil versus leucovorin and fluorouracil for stage II and III colon cancer: A Hellenic Cooperative Oncology Group study. *BMC Medicine*. 2011;9:10.
14. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(14):2311–2319.
15. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(14):1408–1417. doi:10.1056/NEJMoa0805019
16. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2015;16(5):499–508.
17. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(28):3499–3506.
18. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, et al. Effect of First-Line Chemotherapy Combined With Cetuximab or Bevacizumab on Overall Survival in Patients With KRAS Wild-Type Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317(23):2392–2401.
19. Loupakis F, Cremolini C, Masi G, et al. Initial Therapy with FOLFOXIRI and Bevacizumab for Metastatic Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(17):1609–1618. doi:10.1056/NEJMoa1403108
20. Cremolini C, Antoniotti C, Rossini D, et al. Upfront FOLFOXIRI plus bevacizumab and reintroduction after progression versus mFOLFOX6 plus bevacizumab followed by

FOLFIRI plus bevacizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (TRIBE2): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2020;21(4):497–507.
21. Xu RH, Muro K, Morita S, et al. Modified XELIRI (capecitabine plus irinotecan) versus FOLFIRI (leucovorin, fluorouracil, and irinotecan), both either with or without bevacizumab, as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (AXEPT): a multicentre, open-label, randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2018;19(5):660–671.
22. Sakata Y, Shimada Y, Yoshino M, et al. [A late phase II study of CPT-11, irinotecan hydrochloride, in patients with advanced pancreatic cancer. CPT-11 Study Group on Gastrointestinal Cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 1994;21(7):1039–1046.
23. Wagener DJT, Verdonk HER, Dirix LY, et al. Phase II trial of CPT-11 in patients with advanced pancreatic cancer, an EORTC early clinical trials group study. *Annals of Oncology*. 1995;6(2):129–132.
24. Lima CMR, Green MR, Rotche R, et al. Irinotecan plus gemcitabine results in no survival advantage compared with gemcitabine monotherapy in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer despite increased tumor response rate. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(18):3776–3783. doi:10.1200/JCO.2004.12.082
25. Stathopoulos GP, Syrigos K, Aravantinos G, et al. A multicenter phase III trial comparing irinotecan-gemcitabine (IG) with gemcitabine (G) monotherapy as first-line treatment in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer. *British Journal of Cancer*. 2006;95(5):587–592.
26. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(19):1817–1825. doi:10.1056/NEJMoa1011923
27. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(25):2395–2406. doi:10.1056/NEJMoa1809775
28. Ilson DH, Saltz L, Enzinger P, et al. Phase II trial of weekly irinotecan plus cisplatin in advanced esophageal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1999;17(10):3270–3275.
29. Assersohn L, Brown G, Cunningham D, et al. Phase II study of irinotecan and 5-fluorouracil/leucovorin in patients with primary refractory or relapsed advanced oesophageal and gastric carcinoma. *Annals of Oncology*. 2004;15(1):64–69.
30. Dank M, Zaluski J, Barone C, et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Annals of Oncology*. 2008;19(8):1450–1457.
31. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer - A randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *European Journal of Cancer*. 2011;47(15):2306–2314.
32. Kang JH, Lee SI, Lim DH, et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(13):1513–1518.
33. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(35):4438–4444.
34. Guimbaud R, Louvet C, Ries P, et al. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup study. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(31):3520–3526.
35. Huang J, Xu B, Liu Y, et al. Irinotecan plus S-1 versus S-1 in patients with previously treated recurrent or metastatic esophageal cancer (ESWN 01): a prospective randomized, multicenter, open-labeled phase 3 trial. *Cancer Communications*. 2019;39(1):16. doi:10.1186/s40880-019-0359-7
36. Friedman HS, Petros WP, Friedman AH, et al. Irinotecan Therapy in Adults With Recurrent or Progressive Malignant Glioma. *Journal of Clinical Oncology*. 1999;17(5):1516–1525. doi:10.1200/JCO.1999.17.5.1516
37. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(30):4722–4729.
38. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(28):4733–4740.
39. Chauffer B, Feuvret L, Bonnetain F, et al. Randomized phase II trial of irinotecan and bevacizumab as neo-adjuvant and adjuvant to temozolomide-based chemoradiation compared with temozolomide-chemoradiation for unresectable glioblastoma: Final results of the TEMAVIR study from ANOCEF. *Annals of Oncology*. 2014;25(7):1442–1447.
40. Reynés G, Martínez-Sales V, Vila V, et al. Phase II trial of irinotecan and metronomic temozolomide in patients with recurrent glioblastoma. *Anticancer Drugs*. 2016;27(2):133–137.
41. Quinn JA, Jiang SX, Reardon DA, et al. Phase II trial of temozolomide (TMZ) plus irinotecan (CPT-11) in adults with newly diagnosed glioblastoma multiforme before radiotherapy. *Journal of Neuro-Oncology*. 2009;95(3):393–400.
42. Robins HI, Chang SM, Prados MD, et al. Phase II study of irinotecan (CPT-11) in children with high-risk malignant brain tumors: the Duke experience. *Neuro-Oncology*. 2002;4(2):109–114.
43. Grill J, Geoerger B, Gesner L, et al. Phase II study of irinotecan in combination with temozolomide (TEMIRI) in children with recurrent or refractory medulloblastoma: a joint ITCC and SIOPE brain tumor study. *Neuro-Oncology*. 2013;15(9):1236–1243.
44. Levy AS, Krailo M, Chi S, et al. Temozolomide with irinotecan versus temozolomide, irinotecan plus bevacizumab for recurrent medulloblastoma of childhood: Report of a COG randomized Phase II screening trial. *Pediatric Blood & Cancer*. 2021;68(8).
45. Kudoh S, Fujiwara Y, Takada Y, et al. Phase II study of irinotecan combined with cisplatin in patients with previously untreated small-cell lung cancer. West Japan Lung Cancer Group. *Journal of Clinical Oncology*. 1998;16(3):1068–1074.
46. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus Cisplatin Compared with Etoposide plus Cisplatin for Extensive Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(2):85–91. doi:10.1056/NEJMoa003034
47. Hanna N, Bunn PA, Langer C, et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(13):2038–2043.
48. Lara PN, Natale R, Crowley J, et al. Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(15):2530–2535.

49. Negoro S, Masuda N, Takada Y, et al. Randomised phase III trial of irinotecan combined with cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer. *British Journal of Cancer*. 2003;88(3):335–341.
50. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Annals of Oncology*. 2007;18(2):317–323.
51. Pfizer. *CAMPTOSAR (irinotecan) injection, intravenous infusion*. Available from: www.pfizer.com [Accessed: 8th February 2026].
52. Hulshof EC, de With M, de Man FM, et al. UGT1A1 genotype-guided dosing of irinotecan: A prospective safety and cost analysis in poor metaboliser patients. *European Journal of Cancer*. 2022;162:148–157.
53. Xu S, Lan H, Huang C, et al. Mechanisms and emerging strategies for irinotecan-induced diarrhea. *European Journal of Pharmacology*. 2024;974:176614.
54. Gandia D, Abigerges D, Armand JP, et al. CPT-11-induced cholinergic effects in cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*. 1993;11(1):196–197. doi:10.1200/JCO.1993.11.1.196
55. Herrstedt J, Clark-Snow R, Ruhlmann CH, et al. 2023 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting. *ESMO Open*. 2024;9(2):102195.
56. Ahmed I, Bachiashvili K, Baird J, et al. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hematopoietic Growth Factors, Version 3.2026*. 2025. Available from: https://www.nccn.org/home/member- [Accessed: 7th February 2026].
57. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. *Irinotecan*. In: LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. 2018. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548037/ [Accessed: 7th February 2026].
58. Ozawa Y, Koda K, Akahori D, et al. Preexisting Interstitial Lung Disease and Lung Injury Associated with Irinotecan in Patients with Neoplasms. *Anticancer Research*. 2018;38(10):5937–5941.
59. Cancer Care Ontario. *Irinotecan drug monograph*. Available from: https://www.cancercareontario.ca/en/drugformulary/drugs/monograph/44181 [Accessed: 8th February 2026].
60. Aapro M, Beguin Y, Bokemeyer C, et al. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2018;29(Suppl 4):iv96–iv110. doi:10.1093/annonc/mdx758
61. Schiffer CA, Bohlke K, Delaney M, et al. Platelet Transfusion for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(3):283–299.
62. National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Antiemesis, Version 2.2025*. 2025. Available from: https://www.nccn.org [Accessed: 7th February 2026].
63. Elad S, Cheng KKF, Lalla RV, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2020;126(19):4423–4431.

TOPOTEKAN: FARMAKOLOJİ, ETKİ MEKANİZMASI VE KLİNİK UYGULAMALAR

Enes YEŞİLBAŞ [1]

GİRİŞ VE TARİHSEL GELİŞİM

Kanser kemoterapisinde topoizomeraz inhibitörlerinin serüveni, 1950'li yıllarda doğal ürünlerin antitümör özelliklerinin sistematik olarak taranmasıyla başlamıştır. 1966 yılında Wall ve Wani tarafından Camptotheca acuminata (Mutluluk Ağacı) ağacından izole edilen Kamptotesin, Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) taramalarında hem lösemi hem de solid tümör modellerinde (L1210 lösemi ve Walker 256 karsinosarkom) olağanüstü güçlü antitümör aktivite göstermiştir. Bu umut verici başlangıca rağmen, 1970'lerin başında yürütülen klinik çalışmalarda kullanılan Kamptotesin sodyum tuzu formülasyonu; öngörülemeyen ağır hemorajik sistit ve kemik iliği baskılanması (miyelosüpresyon) gibi ciddi toksisitelere yol açtığı için ilacın klinik gelişimi o dönemde durdurulmuştur (8).

1980'lerin ortalarında moleküler biyoloji alanındaki devrim niteliğindeki gelişmeler, Kamptotesinin moleküler hedefinin ökaryotik hücrelerdeki DNA Topoizomeraz I enzimi olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu keşif, ilaca olan ilgiyi yeniden canlandırmış ve ilaç kimyagerlerini, ana molekülün toksisitesini azaltıp suda çözünürlüğünü artıracak yapı-aktivite ilişkisi çalışmalarına yöneltmiştir. Söz konusu çalışmaların sonucunda, molekülün B halkasına yapılan modifikasyonlarla iki önemli analog kliniğe kazandırılmıştır: İrinotekan (CPT-11) ve Topotekan. Topotekan, 1996 yılında Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından öncelikle over kanseri tedavisi için onaylanmış, bu onayı 1998 yılında Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (KHAK) endikasyonu izlemiştir. Böylece Topotekan, klinik kullanıma giren ilk özgül Topoizomeraz I inhibitörü olarak tarihe geçmiştir (9).

FİZİKOKİMYASAL ÖZELLİKLER VE MOLEKÜLER YAPI

Topotekan hidroklorür, ana molekül olan kamptotesinin dokuzuncu karbon (C-9) pozisyonuna bir dimetilaminometil grubu ve onuncu karbon (C-10) pozisyonuna bir hidroksil grubu eklenmesiyle sentezlenmiştir. Yapılan bu kimyasal modifikasyon moleküle bazik bir özellik kazandırarak, suda çözünürlüğünün dramatik bir şekilde artmasını sağlamıştır. İlacın farmakolojisindeki en kritik ve belirleyici özellik, fizyolojik koşullarda sergilediği pH'a bağımlı tersinir hidroliz dengesidir. Molekül, E-halkasındaki lakton yapısının durumuna göre iki farklı formda bulunmaktadır.

Asidik ortamlarda (pH < 6.0) stabil olan lakton formu, kapalı halka yapısındadır ve lipofilik özelliği sayesinde hücre membranından pasif difüzyonla geçebilmektedir. Bu form, Topoizomeraz I enzimine bağlanarak antitümör etkiyi gösteren yegane aktif yapıdır. Buna karşın, fizyolojik (pH 7.4) ve bazik pH ortamlarında lakton halkası tersinir bir hidrolize uğrayarak açılmakta ve farmakolojik olarak inaktif olan karboksilat formuna (hidroksi-asit) dönüşmektedir. İyonize yapıdaki bu açık halka formunun hücre içine

[1] Uzm. Dr., Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, yesilbas126@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-0947-702X

DOI: 10.37609/akya.4400.c21650

rinde ise Topotekan'ın doz şeması modifiye edilerek, siklusun 1, 2 ve 3. günlerinde günlük 0,75 mg/m2 şeklinde planlanmaktadır; bu rejimde Sisplatin tedavisi siklusun ilk gününde protokole eşlik etmektedir. Özel popülasyonlar bağlamında, özellikle renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda hematolojik toksisite riskini minimize etmek adına kreatinin klerensi baz alınarak başlangıç dozunda ayarlama yapılması ve tedavi süresince yakın monitorizasyonun sürdürülmesi klinik başarı açısından kritik önem taşımaktadır.

GÜNCEL KILAVUZLARDAKİ YERİ VE GELECEK PERSPEKTİFİ

Topotekan, güncel onkoloji pratiğinde uluslararası rehberlerin temel bileşenlerinden biri olma vasfını sürdürmektedir. Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (ESMO) tarafından yayımlanan Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (KHAK) kılavuzunda, platin bazlı ilk basamak kemoterapi rejimine yanıt verdikten sonra nüks gelişen hastalar için Topotekan (İV veya oral formülasyonu), Kanıt Düzeyi I ve Tavsiye Derecesi A ile önerilen standart ikinci basamak tedavi protokolü olarak tanımlanmıştır (6). Benzer şekilde, Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) Over Kanseri Kılavuzu'nda (v3.2025) Topotekan; platin dirençli, yani platinsiz sağkalım aralığı altı aydan kısa olan rekürrenslerde en çok tercih edilen monoterapi ajanları arasında yer almaktadır (7).

Gelecek perspektifinde ise bilimsel çalışmalar, molekülün terapötik indeksini artırmaya yönelik yenilikçi stratejilere odaklanmıştır. Bu kapsamda, ilacın aktif lakton formunu koruyarak daha stabil bir farmakokinetik profil sunan nanolipozomal formülasyonlar ve özellikle DNA onarım mekanizmalarını hedefleyen PARP (Poli (ADP-riboz) Polimeraz) inhibitörleri ile kombinasyon stratejileri üzerine yürütülen araştırmalar dikkat çekmektedir (19). Bu yeni nesil yaklaşımların, Topotekan'ın antitümöral etkinliğini maksimize ederken, doz kısıtlayıcı toksisite profilini daha yönetilebilir bir düzeye indirgemesi hedeflenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Li, F., Jiang, T., Li, Q., & Ling, X. (2017). Camptothecin (CPT) and its derivatives are known to target topoisomerase I (Top1) as their mechanism of action: did we miss something in CPT analogue molecular targets for treating human disease such as cancer? *American Journal of Cancer Research*, 7(12), 2350-2394.
2. Pommier, Y. (2006). Topoisomerase I inhibitors: camptothecins and beyond. *Nature Reviews Cancer*, 6(10), 789-802.
3. Ten Bokkel Huinink, W., Gore, M., Carmichael, J., et al. (1997). Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 15(6), 2183-2193.
4. O'Brien, M. E., Ciuleanu, T. E., Tsekov, H., et al. (2006). Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 24(34), 5441-5447.
5. Long, H. J., Bundy, B. N., Grendys, E. C., et al. (2005). Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology*, 23(21), 4626-4633.
6. Dingemans, A. M., Früh, M., Ardizzoni, A., et al. (2021). Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 32(7), 839-853.
7. Armstrong, D. K., Alvarez, R. D., Backes, F. J., et al. (2025). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Ovarian Cancer (Version 3.2025). *National Comprehensive Cancer Network*.
8. Venditto, V. J., & Simanek, E. E. (2010). Cancer therapies utilizing the camptothecins: a review of in vivo literature. *Molecular Pharmaceutics*, 7(2), 307-349.
9. Chabner, B. A., & Longo, D. L. (2019). *Cancer Chemotherapy, Immunotherapy and Biotherapy: Principles and Practice*. Wolters Kluwer.
10. Herben, V. M., Ten Bokkel Huinink, W. W., & Beijnen, J. H. (1996). Clinical pharmacokinetics of topotecan. *Clinical Pharmacokinetics*, 31(2), 85-102.
11. Wang, J. C. (1996). DNA topoisomerases. *Annual Review of Biochemistry*, 65(1), 635-692.
12. Hsiang, Y. H., Hertzberg, R., Hecht, S., & Liu, L. F. (1985). Camptothecin induces protein-linked DNA breaks via mammalian DNA topoisomerase I. *Journal of Biological Chemistry*, 260(27), 14873-14878.
13. Leggas, M., Adjei, A. A., Salavaggione, O. E., et al. (2004). Oral topotecan pharmacokinetics. *Clinical Cancer Research*.
14. Choi, C. H. (2005). ABC transporters as multidrug resistance mechanisms and the development of chemosensitizers for their reversal. *Cancer Cell International*, 5(1), 30.
15. Eckardt, J. R., von Pawel, J., Pujol, J. L., et al. (2007). Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 25(15), 2086-2092.
16. von Pawel, J., Schiller, J. H., Shepherd, F. A., et al. (1999). Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 17(2), 658-667.
17. Gordon, A. N., Fleagle, J. T., Guthrie, D., et al. (2001). Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *Journal of Clinical Oncology*, 19(14), 3312-3322.
18. Armstrong, D. K. (2004). Topotecan dosing guidelines in ovarian cancer. *The Oncologist*, 9(suppl 6), 33-42.
19. Drummond, D. C., Noble, C. O., Guo, Z., et al. (2009). Development of a highly stable and targetable nanoliposomal formulation of topotecan. *Journal of Controlled Release*, 141(1), 13-21.

LİPOZOMAL DOKSORUBİSİN

Fırat AKAGÜNDÜZ [1]

ETKİ MEKANİZMASI

Pegile lipozomal doksorubisin (PLD), klasik doksorubisin molekülünün lipozomal veziküller içerisinde enkapsüle edilmesi ve yüzeyinin polietilen glikol (PEG) ile kaplanması ile geliştirilmiş bir antrasiklin formülasyonudur (1). Bu modifikasyon, ilacın farmakokinetik özelliklerini değiştirerek dolaşım süresini uzatmakta ve retiküloendotelyal sistem tarafından temizlenmesini azaltmaktadır (2). Pegilasyon ile sağlanan "stealth" özellik, lipozomal partiküllerin plazmada daha uzun süre stabil kalmasına olanak tanıyarak tümör dokusuna ulaşma olasılığını artırır. PLD'nin tümör dokusunda selektif birikimi ise solid tümörlerin karakteristik özelliği olan artmış vasküler geçirgenlik ve yetersiz lenfatik drenaj ile açıklanan "enhanced permeability and retention (EPR)" etkisine dayanmaktadır. Bu mekanizma sayesinde lipozomal partiküller tümör interstisyel alanında birikirken normal dokularda daha sınırlı dağılım gösterir. Tümör mikroçevresinde lipozomal yapının destabilizasyonu ile doksorubisin kontrollü şekilde serbestleşir ve hücre içine diffüze olur (3,4). Serbestleşen doksorubisin; DNA'ya interkalasyon, topoizomeraz II inhibisyonu ve serbest radikal oluşumu yoluyla sitotoksik etki gösterir. Bu süreçler DNA hasarına, hücre döngüsü arrestine ve apoptoza yol açar (5). PLD'nin farmakokinetik profili, klasik doksorubisine kıyasla daha düşük pik plazma düzeyleri ve daha uzun yarı ömür ile karakterizedir. Bu özellik, özellikle miyokard dokusunda ilaç maruziyetini azaltarak kardiyotoksisite riskinin düşmesine katkıda bulunur (6). Bununla birlikte lipozomal yapı, ilacın doku dağılımını değiştirerek dermatolojik ve mukozal toksisitelerin daha belirgin hale gelmesine yol açabilir. Sonuç olarak PLD, pasif tümör hedefleme, kontrollü ilaç salınımı ve değiştirilmiş farmakokinetik özelliklerin birleşimi ile klasik antrasiklin tedavisinin terapötik indeksini iyileştiren bir ajan olarak öne çıkmaktadır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR

PLD, çeşitli solid tümörlerde etkinliği ve farklı toksisite profili nedeniyle çok sayıda randomize klinik çalışmada değerlendirilmiş olup, özellikle faz 3 çalışmalar ile klinik pratiğe yerleşmiştir. Bu çalışmaların büyük bölümü over kanseri ve meme kanseri üzerinde yoğunlaşmıştır.

Rekürren over kanserinde yapılan önemli faz 3 çalışmalardan birinde PLD, topotekan ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada progresyonsuz sağkalım (PFS) açısından iki tedavi kolu arasında anlamlı fark saptanmamış (medyan PFS: 16,1 hafta vs 17,0 hafta) ancak genel sağkalım (OS) açısından PLD lehine istatistiksel olarak anlamlı avantaj gösterilmiştir (medyan OS: 62,7 hafta vs 59,7 hafta). Özellikle platin-duyarlı alt grupta bu fark daha belirgin olup, PLD ile medyan sağkalım 108 hafta iken topotekan kolunda 71 hafta olarak bildirilmiştir. Yan etki profili açısından PLD kolunda anlamlı derecede daha az grade 3-4 nötropeni (%12 vs %77) ve febril nötropeni gözlenmiştir. Buna karşılık palmar-plantar eritrodizestezi (PPE) PLD kolunda daha sık (%23 vs %1) bildirilmiştir (7).

[1] Uzm. Dr., Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları AD., Tıbbı Onkoloji BD., fratakagunduz0@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-7969-9464

DOI: 10.37609/akya.4400.c21651

Mukozit/Stomatit yönetimi

PLD tedavisi sırasında mukozit/stomatit, özellikle tedavinin erken sikluslarında ortaya çıkan ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilen önemli bir yan etkidir. Bu durum, ilacın mukozal dokularda birikmesi ve epitel hücreleri üzerinde sitotoksik etki oluşturması ile ilişkilidir. Klinik çalışmalarda mukozit insidansı genellikle %20-40 arasında bildirilmekte olup, olguların büyük çoğunluğu hafif-orta şiddette seyretmektedir (6,7). Mukozit şiddeti genellikle WHO veya CTCAE sınıflamasına göre değerlendirilmekte ve tedavi yaklaşımı bu derecelendirmeye göre belirlenmektedir (18). Mukozit gelişimini önlemede en önemli yaklaşım profilaksi olup, düzenli ve nazik ağız hijyeninin sağlanması, yumuşak diş fırçası kullanımı, alkol içermeyen gargara tercih edilmesi, tuzlu su veya sodyum bikarbonat solüsyonları ile ağız bakımının yapılması ve irritan gıdalardan kaçınılması önerilmektedir. Hafif dereceli mukozit geliştiğinde genellikle destek tedavisi yeterli olmakta, topikal ajanlar ve lokal analjezikler ile semptom kontrolü sağlanarak tedaviye kesinti olmaksızın devam edilebilmektedir. Orta ve şiddetli mukozit durumlarında ise doz geciktirme veya doz azaltımı düşünülmeli, topikal kortikosteroidler ve analjezik tedaviler uygulanmalı ve gerektiğinde sistemik analjeziye başvurulmalıdır; özellikle PLD ile ilişkili mukozitin doz bağımlı olabileceği göz önünde bulundurularak tekrarlayan olgularda doz modifikasyonu önem kazanmaktadır. Şiddetli mukozit gelişmesi halinde tedavi geçici olarak kesilmeli, oral alımın bozulduğu durumlarda intravenöz destek sağlanmalı ve enfeksiyon gelişimi açısından hasta yakından izlenmelidir; sekonder kandidiyazis veya bakteriyel enfeksiyon varlığında uygun tedavi başlanmalı ve semptomların gerilemesini takiben tedaviye daha düşük doz ile yeniden başlanması düşünülmelidir (18).

İnfüzyon İlişkili Reaksiyon Yönetimi

PLD tedavisi sırasında infüzyon ilişkili reaksiyonlar, genellikle ilk uygulama sırasında ortaya çıkan ve flushing, dispne, göğüs sıkışması, sırt ağrısı ve hipotansiyon gibi semptomlarla karakterize, çoğunlukla akut ve non-IgE aracılı reaksiyonlardır. Bu reaksiyonların, lipozomal yapıya bağlı kompleman aktivasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmekte olup sıklıkla infüzyonun erken döneminde gelişmektedir (19). Klinik olarak hafif olgulardan ciddi reaksiyonlara kadar değişen bir spektrumda izlenebilmekle birlikte çoğu vaka uygun müdahale ile kontrol altına alınabilmektedir. İnfüzyon reaksiyonlarının önlenmesinde en önemli yaklaşım, ilacın ilk uygulamasının düşük hızda başlatılması ve hastanın yakın izlenmesidir. Yüksek riskli hastalarda antihistaminik ve kortikosteroid premedikasyonu düşünülebilir. Hafif reaksiyon gelişmesi durumunda infüzyon geçici olarak durdurulmalı ve semptomlar geriledikten sonra daha düşük hızda yeniden başlanmalıdır; çoğu hastada bu yaklaşım ile tedaviye devam edilebilmektedir. Orta dereceli reaksiyonlarda infüzyonun kesilmesi, semptomatik tedavi (antihistaminik, kortikosteroid, bronkodilatör) uygulanması ve klinik stabilizasyon sağlandıktan sonra dikkatli yeniden başlama değerlendirilmesi önerilmektedir. Şiddetli reaksiyon gelişmesi halinde ise tedavi derhal sonlandırılmalı, uygun acil destek tedavisi (oksijen, intravenöz sıvı, gerekirse vazopressör ve bronkodilatör tedavi) uygulanmalı ve yeniden maruziyet genellikle önerilmemelidir. İnfüzyon reaksiyonlarının büyük çoğunluğunun ilk kürde görülmesi ve sonraki uygulamalarda sıklığının azalması, tedavi devamlılığı açısından önemlidir; bu nedenle uygun yönetim ile hastaların önemli bir kısmında tedavi kesilmeden sürdürülebilmektedir (13).

KAYNAKLAR

1. Barenholz Y. (2012). Doxil®--the first FDA-approved nano-drug: lessons learned. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*, *160*(2), 117–134. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.03.020
2. Gabizon, A., Shmeeda, H., & Barenholz, Y. (2003). Pharmacokinetics of pegylated liposomal Doxorubicin: review of animal and human studies. *Clinical pharmacokinetics*, *42*(5), 419–436. https://doi.org/10.2165/00003088-200342050-00002
3. Gabizon, A., Catane, R., Uziely, B., Kaufman, B., Safra, T., Cohen, R., Martin, F., Huang, A., & Barenholz, Y. (1994). Prolonged circulation time and enhanced accumulation in malignant exudates of doxorubicin encapsulated in polyethylene-glycol coated liposomes. *Cancer research*, *54*(4), 987–992.
4. Maeda H. (2015). Toward a full understanding of the EPR effect in primary and metastatic tumors as well as issues related to its heterogeneity. *Advanced drug delivery reviews*, *91*, 3–6. https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.01.002
5. Minotti, G., Menna, P., Salvatorelli, E., Cairo, G., & Gianni, L. (2004). Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. Pharmacological reviews, 56(2), 185–229. https://doi.org/10.1124/pr.56.2.6

6. O'Brien, M. E., Wigler, N., Inbar, M., Rosso, R., Grischke, E., Santoro, A., Catane, R., Kieback, D. G., Tomczak, P., Ackland, S. P., Orlandi, F., Mellars, L., Alland, L., Tendler, C., & CAELYX Breast Cancer Study Group (2004). Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, *15*(3), 440–449. https://doi.org/10.1093/annonc/mdh097,
7. Gordon, A. N., Fleagle, J. T., Guthrie, D., Parkin, D. E., Gore, M. E., & Lacave, A. J. (2001). Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, *19*(14), 3312–3322. https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.14.3312
8. Wagner U, Marth C, Largillier R, et al. Final overall survival results of phase III GCIG CALYPSO trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin vs paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive ovarian cancer patients. *Br J Cancer*. 2012;107(4):588-591. doi:10.1038/bjc.2012.307
9. Ferrandina, G., Ludovisi, M., Lorusso, D., Pignata, S., Breda, E., Savarese, A., Del Medico, P., Scaltriti, L., Katsaros, D., Priolo, D., & Scambia, G. (2008). Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, *26*(6), 890–896. https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.6606
10. Pfisterer, J., Shannon, C. M., Baumann, K., Rau, J., Harter, P., Joly, F., Sehouli, J., Canzler, U., Schmalfeldt, B., Dean, A. P., Hein, A., Zeimet, A. G., Hanker, L. C., Petit, T., Marmé, F., El-Balat, A., Glasspool, R., de Gregorio, N., Mahner, S., Meniawy, T. M., … AGO-OVAR 2.21/ENGOT-ov 18 Investigators (2020). Bevacizumab and platinum-based combinations for recurrent ovarian cancer: a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, *21*(5), 699–709. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30142-X
11. Northfelt, D. W., Dezube, B. J., Thommes, J. A., Miller, B. J., Fischl, M. A., Friedman-Kien, A., Kaplan, L. D., Du Mond, C., Mamelok, R. D., & Henry, D. H. (1998). Pegylated-liposomal doxorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma: results of a randomized phase III clinical trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, *16*(7), 2445–2451. https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.7.2445
12. Judson, I., Radford, J. A., Harris, M., Blay, J. Y., van Hoesel, Q., le Cesne, A., van Oosterom, A. T., Clemons, M. J., Kamby, C., Hermans, C., Whittaker, J., Donato di Paola, E., Verweij, J., & Nielsen, S. (2001). Randomised phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin (DOXIL/CAELYX) versus doxorubicin in the treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a study by the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, *37*(7), 870–877. https://doi.org/10.1016/s0959-8049(01)00050-8
13. U.S. Food and Drug Administration. DOXIL® (doxorubicin hydrochloride liposome injection) prescribing information. Silver Spring (MD): FDA; 2023
14. Lacouture, M. E., Sibaud, V., Gerber, P. A., van den Hurk, C., Fernández-Peñas, P., Santini, D., Jahn, F., Jordan, K., & ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org (2021). Prevention and management of dermatological toxicities related to anticancer agents: ESMO Clinical Practice Guidelines . *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, *32*(2), 157–170. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.005
15. Lyon, A. R., López-Fernández, T., Couch, L. S., Asteggiano, R., Aznar, M. C., Bergler-Klein, J., Boriani, G., Cardinale, D., Cordoba, R., Cosyns, B., Cutter, D. J., de Azambuja, E., de Boer, R. A., Dent, S. F., Farmakis, D., Gevaert, S. A., Gorog, D. A., Herrmann, J., Lenihan, D., Moslehi, J., … ESC Scientific Document Group (2022). 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *European heart journal*, *43*(41), 4229–4361. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244
16. Klastersky, J., de Naurois, J., Rolston, K., Rapoport, B., Maschmeyer, G., Aapro, M., Herrstedt, J., & ESMO Guidelines Committee (2016). Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, *27*(suppl 5), v111–v118. https://doi.org/10.1093/annonc/mdw325
17. Griffiths, E. A., Roy, V., Alwan, L., Bachiashvili, K., Baird, J., Cool, R., Dinner, S., Geyer, M., Glaspy, J., Gojo, I., Hicks, A., Kallam, A., Kidwai, W. Z., Kloth, D. D., Kraut, E. H., Landsburg, D., Lyman, G. H., Mahajan, A., Miller, R., Nachar, V., … Pluchino, L. (2022). NCCN Guidelines® Insights: Hematopoietic Growth Factors, Version 1.2022. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*, *20*(5), 436–442. https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0026
18. Elad S, Cheng KKF, Lalla RV, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2020;126(19):4423-4431. doi:10.1002/cncr.33100
19. Szebeni J. (2001). Complement activation-related pseudoallergy caused by liposomes, micellar carriers of intravenous drugs, and radiocontrast agents. *Critical reviews in therapeutic drug carrier systems*, *18*(6), 567–606.

MİTOKSANTRON

Yeşim AĞYOL [1]

MOLEKÜL (KISA BİLGİ - TANIMLAMA)

Mitoksantron, sentetik antrasendion türevi olan, antiviral, antibakteriyel, antiprotozoal, immünomodülatör ve antineoplastik özellikleri gösterilmiş, Topoizomeraz II inhibitörleri grubundan sitotoksik bir ajandır.(1) Antrasiklin benzeri etki göstermekle birlikte daunosin içermemesi, farklı redoks özellikleri ile klasik antrasiklinlerden ayrılmaktadır. Hem nörolojide hem de hematoloji-onkolojide kullanılan bir ajandır. Nörolojide kullanım alanı Multipl Skleroz olup; relaps veya progrese MS hastalarında düşünülebilecek tedavi seçeneklerindendir. Hematolojideki yeri kısıtlı olsa da relaps veya refrakter AML hastalarında tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır.

Onkolojide kılavuzlarda, küratif tedavide yeri olmayan, meme kanserinde eski çalışmalarda yer alan mitoksantron, metastatik kastrasyon dirençli prostat kanserinde (KRPK) palyatif seçenekler arasında yer alan kemoterapötik bir ajandır.

ETKİ MEKANİZMASI

Topoizomeraz II inhibitörü olan bu kemoterapötik ajanın antitümör etkiyi birkaç mekanizma ile yaptığı öne sürülmektedir. Etki mekanizmasının hem DNA interkalasyonunu hem de interkalasyon dışı elektrostatik etkileşimleri içerdiği görülmektedir.1 Bu ajan DNA'ya interkale olur ve zincir kopmalarına neden olur; nükleik asitlere bağlanır, DNA ve RNA sentezini inhibe eder; DNA topoizomeraz II' ye bağlanarak replikasyonu azaltır ve uridinin RNA'ya ve timidinin DNA'ya eklenmesini inhibe edebilir. Hücre siklusunun S ve G2 fazlarında durdurulmasını sağlamaktadır.

Mitoksantron uygulandıktan sonra üç aşamada elimine edilir ve eliminasyon yarı ömrü 12 güne kadar uzayabilir. Vücut dokularına yaygın olarak dağılabilir ve dağılım hacmi 1000-4000 L'dir. Tahmini olarak ilacın %78'i plazma protein bağlanmaktadır. Prostat dokusunda dağılımı konusunda veri yetersiz olmakla birlikte; ilacın yüksek konsantrasyonları tiroid, böbrek, pankreas, kemik iliği, kalp ve dalakta bulunmaktadır. Mitoksantronun eliminasyonu %65 safra yolu ile, %10-20 renal yol ile olduğu düşünülmektedir. Karaciğer yetmezliği gelişmesi durumunda mitoksantronun eliminasyonu uzayabilmektedir ve doz azaltımı önerilir.(2)

KLİNİK ÇALIŞMALARI

Metastatik kastrasyon dirençli prostat kanseri, solid tümörlerde mitoksantronun en iyi tanımlanmış endikasyonudur.

Tannock ve arkadaşları tarafından yapılan ve 1996 yılında yayınlanan çalışmada, ağrısı olan 161 metastatik kastrasyon dirençli prostat kanseri hastası mitoksantron ile prednizon ve sadece prednizon 10 mg/gün olacak şekilde iki kola randomize edilmiş ve çapraz geçişe izin verilmiştir. Primer sonlanım noktası pal-

[1] Uzm. Dr., Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji, yesimagyol@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-4409-6003

DOI: 10.37609/akya.4400.c21652

YAN ETKİ YÖNETİMİ

Hematolojik toksisite yönetimi: AML tedavisi dışında bazal nötrofil sayısı <1.500/mm^3 ise mitoksantron uygulanmamalıdır. G-CSF profilaksisi uygulanabilmektedir. Tümör lizis sendromu riskinden dolayı gerektiğinde antihiperürisemik tedavi ve hidrasyon uygulanmalıdır.

Pulmoner toksisite yönetimi: Genel olarak, antineoplastik ajanlar ile gelişen pulmoner hasarın tedavisi ampiriktir. Yönetiminde sebep olan ilacın kesilmesi, glukokortikoid tedavisi ve destekleyici bakım yer almaktadır. Destekleyici bakım, dispne, bronkospazm, desaturasyon bulguları saptandığında oksijen uygulanması, inhalasyon yoluyla bronkodilatör verilmesi, noninvaziv ya da invaziv mekanik ventilasyona kadar verilebilir. Ağır vakalar oral glukokortikoid tedavisine hızlı yanıt vermektedir.

Hepatik toksisite yönetimi: Karaciğer yetmezliği olan hastalar için yapılan çalışmalar, doz redüksiyonları, orta derecede disfonksiyon olarak değerlendirilen; bilirubin 1,5- 3,5 mg/dL aralığında ise standart 14 mg/m^2 dozunun korunmasını ve şiddetli karaciğer yetmezliği durumunda, bilirubin seviyesi >3,5 mg/dL olanlar için dozun 8 mg/m^2' ye düşürülmesini veya mitoksantrondan kaçınılmasını önermektedir.(23)

Kardiyotoksisite yönetimi: Kanser hastalarında mitoksantron tedavisine başlamadan önce sigara, hipertansiyon, diyabet, dislipidemi, obezite gibi değiştirilebilir kardiyak risk faktörleri ayrıntılı değerlendirilmelidir.(27)

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF), mitoksantron tedavisine başlamadan önce ve her doz öncesi değerlendirilmeli ve ≥%50'de tutulmalıdır. Gecikmiş kardiyotoksisite riski nedeniyle, mitoksantron tedavisi tamamlandıktan sonra yıllık kardiyak testler ile takibe devam edilmelidir.

Kalp yetmezliği riski genç yaşlarda bile yüksek olabildiğinden riskli hastalarda uygun kardiyak takip önemlidir.(21)

Dekrazoksan klinikte doksorubisin kardiyotoksisitesine karşı kardiyoprotektif olarak kullanılmaktadır. Topoizomeraz II beta aracılı DNA çift zincir kırılmalarında da kullanılabileceği düşünülmektedir.(28)

Taşikardi, iskemik kalp hastalığı gelişmesi durumunda uygun antikoagülan ve beta bloker tedaviler düzenlenmektedir.

Renal yetmezlik yönetimi: Mitoksantron tedavisi ile gelişmeyen, mevcut böbrek yetmezliği olan ya da hemodiyaliz öyküsü olan hastalarda doz ayarlamasına gerek duyulması beklenmemektedir.(29)

KAYNAKLAR

1. Shenkenberg TD, Von Hoff DD. Mitoxantrone: a new anticancer drug with significant clinical activity. Ann Intern Med. 1986 Jul;105(1):67-81. doi: 10.7326/0003-4819-105-1-67. PMID: 3521429.
2. Wiseman LR, Spencer CM. Mitoxantrone. A review of its pharmacology and clinical efficacy in the management of hormone-resistant advanced prostate cancer. Drugs Aging. 1997 Jun;10(6):473-85. doi: 10.2165/00002512-199710060-00007. PMID: 9205852.
3. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, Armitage GR, Wilson JJ, Venner PM, Coppin CM, Murphy KC. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. J Clin Oncol. 1996 Jun;14(6):1756-64. doi: 10.1200/JCO.1996.14.6.1756. PMID: 8656243.
4. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Théodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA; TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med. 2004 Oct 7;351(15):1502-12. doi: 10.1056/NEJMoa040720. PMID: 15470213.
5. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO; TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet. 2010 Oct 2;376(9747):1147-54. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X. PMID: 20888992.
6. Mitoxantrone: new indication. More risky than beneficial in advanced prostate cancer. Prescrire Int. 2001 Aug;10(54):110-2. PMID: 11718179.
7. Berry W, Eisenberger M. Achieving treatment goals for hormone-refractory prostate cancer with chemotherapy. Oncologist. 2005;10 Suppl 3:30-9. doi: 10.1634/theoncologist.10-90003-30. PMID: 16368869.
8. Oh WK, Manola J, Babcic V et al. Response to second-line chemotherapy in patients with hormone refractory prostate cancer (HRPC) receiving two sequences of mitoxantrone (M) and taxanes (T). J Clin Oncol 2005;23:406s.
9. Michels JE, Montemurro T, Kollmannsberger C et al. First- and second-line chemotherapy with docetaxel or mitoxantrone in patients with hormone-refractory prostate cancer (HRPC): does sequence matter? J Clin Oncol 2005;23:405s.
10. Garzotto M, Myrthue A, Higano CS, Beer TM. Neoadjuvant mitoxantrone and docetaxel for high-risk localized prostate cancer. Urol Oncol. 2006 May-Jun;24(3):254-9. doi: 10.1016/j.urolonc.2005.11.034. PMID: 16678060.
11. Henderson IC, Allegra JC, Woodcock T, Wolff S, Bryan S, Cartwright K, Dukart G, Henry D. Randomized clinical tri-

al comparing mitoxantrone with doxorubicin in previously treated patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 1989 May;7(5):560-71. doi: 10.1200/JCO.1989.7.5.560. PMID: 2468745.

12. Amadori S, Arcese W, Isacchi G, Meloni G, Petti MC, Monarca B, Testi AM, Mandelli F. Mitoxantrone, etoposide, and intermediate-dose cytarabine: an effective and tolerable regimen for the treatment of refractory acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 1991 Jul;9(7):1210-4. doi: 10.1200/JCO.1991.9.7.1210. PMID: 2045861.
13. Ho AD, Lipp T, Ehninger G, Illiger HJ, Meyer P, Freund M, Hunstein W. Combination of mitoxantrone and etoposide in refractory acute myelogenous leukemia--an active and well-tolerated regimen. J Clin Oncol. 1988 Feb;6(2):213-7. doi: 10.1200/JCO.1988.6.2.213. PMID: 3422260.
14. Gedlicka C, Schüll B, Formanek M, Kornfehl J, Burian M, Knerer B, Selzer E, Scheithauer W, Kornek GV. Mitoxantrone and cisplatin in recurrent and/or metastatic salivary gland malignancies. Anticancer Drugs. 2002 Jun;13(5):491-5. doi: 10.1097/00001813-200206000-00007. PMID: 12045460.
15. Cocco E, Marrosu MG. The current role of mitoxantrone in the treatment of multiple sclerosis. Expert Rev Neurother. 2014 Jun;14(6):607-16. doi: 10.1586/14737175.2014.915742. Epub 2014 May 16. PMID: 24834466.
16. Perry MC. Chemotherapeutic agents: Mitoxantrone. The Chemotherapy Source Book. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
17. Novantrone (mitoxantrone) [prescribing information]. Rockland, MA: Serono; May 2010.
18. Tomlinson J, Tighe M, Johnson S, Stone R, Nicholson AG, Rule S. Interstitial pneumonitis following mitozantrone, chlorambucil and prednisolone (MCP) chemotherapy. Clin Oncol (R Coll Radiol). 1999;11(3):184-6. doi: 10.1053/clon.1999.9038. PMID: 10465473.
19. Matsukawa Y, Takeuchi J, Aiso M, Hagiwara T, Hayama T, Ohshima T, Horie T, Kitami Y. Interstitial pneumonitis possibly due to mitoxantrone. Acta Haematol. 1993;90(3):155-8. doi: 10.1159/000204399. PMID: 8291377.
20. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med 2004;351:1513–1520.
21. Feijen EAML, Font-Gonzalez A, Van der Pal HJH, Kok WEM, Geskus RB, Ronckers CM, Bresters D, van Dalen EC, van Dulmen-den Broeder E, van den Berg MH, van der Heiden-van der Loo M, van den Heuvel-Eibrink MM, van Leeuwen FE, Loonen JJ, Neggers SJCMM, Versluys ABB, Tissing WJE, Kremer LCM; DCOG-LATER Study Group. Risk and Temporal Changes of Heart Failure Among 5-Year Childhood Cancer Survivors: a DCOG-LATER Study. J Am Heart Assoc. 2019 Jan 8;8(1):e009122. doi: 10.1161/JAHA.118.009122. PMID: 30595059; PMCID: PMC6405698.
22. Novak RF, Kharasch ED. Mitoxantrone: propensity for free radical formation and lipid peroxidation--implications for cardiotoxicity. Invest New Drugs. 1985;3(2):95-9. doi: 10.1007/BF00174155. PMID: 2991163.
23. Chlebowski RT, Bulcavage L, Henderson IC, Woodcock T, Rivest R, Elashoff R. Mitoxantrone use in breast cancer patients with elevated bilirubin. Breast Cancer Res Treat. 1989 Dec;14(3):267-74. doi: 10.1007/BF01806298. PMID: 2692728.
24. Reyes-Habito CM, Roh EK. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapies for cancer: part I. Conventional chemotherapeutic drugs. J Am Acad Dermatol. 2014 Aug;71(2):203.e1-203.e12; quiz 215-6. doi: 10.1016/j.jaad.2014.04.014. PMID: 25037800.
25. Luke E. Mitoxantrone-induced extravasation. Oncol Nurs Forum. 2005 Jan;32(1):27-9. doi: 10.1188/05.ONF.27-29. PMID: 15682531. Badshah, S. L., Tabassum Malik, N. A., Khan, K., Ullah, A., & Ibrahim, M. (2017). Mitoxantrones for cancer treatment and there side effects. *J Clin Pharm*, *3*(1), 1011.
26. Badshah, S. L., Tabassum Malik, N. A., Khan, K., Ullah, A., & Ibrahim, M. (2017). Mitoxantrones for cancer treatment and there side effects. *J Clin Pharm*, *3*(1), 1011.
27. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Denduluri N, Dent S, Douglas PS, Durand JB, Ewer M, Fabian C, Hudson M, Jessup M, Jones LW, Ky B, Mayer EL, Moslehi J, Oeffinger K, Ray K, Ruddy K, Lenihan D. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2017 Mar 10;35(8):893-911. doi: 10.1200/JCO.2016.70.5400. Epub 2016 Dec 5. PMID: 27918725.
28. Lyu YL, Kerrigan JE, Lin CP, Azarova AM, Tsai YC, Ban Y, Liu LF. Topoisomerase IIbeta mediated DNA double-strand breaks: implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane. Cancer Res. 2007 Sep 15;67(18):8839-46. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-1649. PMID: 17875725.
29. Krens SD, Lassche G, Jansman FGA, Desar IME, Lankheet NAG, Burger DM, van Herpen CML, van Erp NP. Dose recommendations for anticancer drugs in patients with renal or hepatic impairment. Lancet Oncol. 2019 Apr;20(4):e200-e207. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30145-7. PMID: 30942181.

ETOPOSİD

Mehmetcan ATAK [1]

MOLEKÜL HAKKINDA

Podofilotoksin, *Podophyllum* türlerinden elde edilen bitkisel kökenli bir bileşiktir. Podofilotoksinden geliştirilmiş epipodofilotoksinin, yan zincir halkasında demetilasyon içeren türevleri olan etoposid ve teniposid, antimikrotübül mekanizmalardan ziyade esas olarak topoizomeraz II (TOP2) inhibitörleri olarak etki gösterir (1, 2). Uzun yıllardır çok sayıda solid tümör ve hematolojik malignitenin tedavisinde kullanılan temel sitotoksik ilaçlardan biridir. Oral ve intravenöz formları bulunan etoposid, hücre döngüsünün proliferatif fazlarında daha belirgin etki gösteren, kombinasyon kemoterapi rejimlerinin önemli bir bileşeni olarak klinik pratiğe girmiştir. Küçük hücreli akciğer kanseri, testis germ hücreli tümörleri, lenfomalar, lösemiler ve çeşitli pediatrik solid tümörlerde etkinliği gösterilmiş olup, küratif veya palyatif amaçla farklı tedavi şemalarında yer almaktadır. Klinik kullanımındaki yaygınlık, öngörülebilir toksisite profili ve geniş endikasyon yelpazesi sayesinde etoposid, modern onkolojide standart sitotoksik ajanlar arasında konumlanmıştır.

ETKİ MEKANİZMASI

Etoposid, bitkisel kökenli podofilotoksinin yarı sentetik bir türevi olup, DNA'ya fiziksel olarak yerleşmeyen non-interkalatör TOP2 inhibitörleri arasında yer alır (3, 4). Glikozidik yapıda bir lignan türevi olup lipofilik özellikleri belirgin olan küçük moleküllü bir ajandır. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır ve dolaşımda büyük ölçüde albümin ile kompleks halinde taşınır. Molekül, fizyolojik pH aralığında sınırlı suda çözünürlüğe sahip olup, klinik kullanımda intravenöz formülasyonlarda çözücü sistemler aracılığıyla stabilize edilmektedir. Etoposid hepatik metabolizmaya uğrar (oksidatif yollar ve glukuronidasyon dahil), daha az oranda değişmeden renal yolla atılır. Bu farmakokimyasal özellikler, ilacın doku dağılımını, biyoyararlanımını ve doz ayarlama gereksinimlerini doğrudan etkileyen temel belirleyicilerdir (4, 5).

İlacın temel etkisi, TOP2 enziminin DNA üzerinde geçici olarak oluşturduğu kırıkların yeniden bağlanma sürecini engelleyerek, enzim–DNA kompleksini kararlı hale getirmesidir (6, 7). Bu durum hücre içerisinde onarılamayan çift iplik DNA kırıklarının birikmesine yol açar (3, 6).

Etoposidin sitotoksik etkisi esas olarak hücre proliferasyonu sırasında belirginleşir ve özellikle çoğalan hücrelerde yüksek düzeyde eksprese edilen TOP2α izoformunun inhibisyonu ile ilişkilidir (6). Buna karşılık, TOP2β izoformu üzerinden gelişen inhibisyonun, tümör kontrolünden çok normal dokularda ortaya çıkan bazı geç toksisitelerle bağlantılı olduğu düşünülmektedir (6, 8).

DNA hasarının artmasıyla birlikte hücre, ATM ve ATR aracılı hasar algılama mekanizmalarını aktive eder; bu süreç p53 başta olmak üzere çeşitli kontrol proteinlerinin devreye girmesine neden olur (6, 8). Sonuçta hücre döngüsü kontrol noktalarında durak-

[1] Uzm. Dr., Etlik Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, mehmetcanatak@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-2263-2079

DOI: 10.37609/akya.4400.c21653

antagonisti içeren kombinasyonlar tercih edilmelidir. Yetersiz kontrol durumunda ek antiemetik ajanlar verilmeli ve sonraki kürlerde profilaksi intensifiye edilmelidir (3, 5, 27, 28).

İnfüzyonla İlişkili Hipotansiyon: İntravenöz etoposid uygulaması sırasında hipotansiyon gelişebileceği bildirilmiştir ve bu durum çoğunlukla hızlı infüzyon ile ilişkilidir. Hipotansiyon geliştiğinde infüzyon geçici olarak durdurulmalı, hastaya destekleyici tedavi verilmeli ve semptomlar düzeldikten sonra daha yavaş infüzyon hızıyla yeniden başlanmalıdır (3, 5). Çoğu olguda, etoposid infüzyonunun derhal durdurulması ile semptomlar dakikalar içinde geriler. Reaksiyon gelişen hastaların önemli bir kısmında, kortikosteroid ve antihistaminik premedikasyonu takiben etoposidin yeniden uygulanmasının güvenli ve başarılı olduğu bildirilmiştir (22).

Hepatik ve Renal Fonksiyon Bozukluğu: Etoposid hem hepatik metabolizma hem de renal atılım yoluyla elimine edildiğinden, karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda ilaç maruziyeti artabilir. Bu nedenle bu hasta grubunda yakın laboratuvar izlemi yapılmalı ve gerekirse doz ayarlaması düşünülmelidir (5).

Sekonder Malignite Riski: Epipodofilotoksinlerle tedavi edilen hastalarda sekonder akut lösemi ve miyelodisplastik sendrom gelişim riskinin arttığı gösterilmiştir. Bu riskin özellikle yüksek kümülatif dozlar ve yoğun tedavi şemaları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle uzun dönem takipte beklenmeyen sitopeniler gelişen hastalar sekonder hematolojik malignite açısından değerlendirilmelidir (8). Moleküler düzeyde, TOP2β aracılı DNA kırıklarının MLL gen translokasyonlarına yol açabileceği ve bunun terapi ilişkili lösemilerin patogenezinde rol oynayabileceği öne sürülmektedir (24).

KAYNAKLAR

1. Long BH, Musial ST, Brattain MG. Comparison of cytotoxicity and DNA breakage activity of congeners of podophyllotoxin including VP16-213 and VM26: a quantitative structure-activity relationship. Biochemistry. 1984;23(6):1183-8. doi:10.1021/bi00301a024. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6712942.
2. Chen GL, Yang L, Rowe TC, et al. Nonintercalative antitumor drugs interfere with the breakage-reunion reaction of mammalian DNA topoisomerase II. The Journal of biological chemistry. 1984;259(21):13560-6. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6092381.
3. O'Dwyer PJ, Leyland-Jones B, Alonso MT, et al. Etoposide (VP-16-213). Current status of an active anticancer drug. The New England journal of medicine. 1985;312(11):692-700. doi:10.1056/NEJM198503143121106. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2983208.
4. Hande KR. Etoposide: four decades of development of a topoisomerase II inhibitor. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 1998;34(10):1514-21. doi:10.1016/s0959-8049(98)00228-7. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9893622.
5. Clark PI, Slevin ML. The clinical pharmacology of etoposide and teniposide. Clinical pharmacokinetics. 1987;12(4):223-52. doi:10.2165/00003088-198712040-00001. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3297462.
6. Nitiss JL. Targeting DNA topoisomerase II in cancer chemotherapy. Nature reviews Cancer. 2009;9(5):338-50. doi:10.1038/nrc2607. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19377506.
7. Pommier Y, Leo E, Zhang H, et al. DNA topoisomerases and their poisoning by anticancer and antibacterial drugs. Chemistry & biology. 2010;17(5):421-33. doi:10.1016/j.chembiol.2010.04.012. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20534341.
8. Smith MA, Rubinstein L, Anderson JR, et al. Secondary leukemia or myelodysplastic syndrome after treatment with epipodophyllotoxins. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1999;17(2):569-77. doi:10.1200/JCO.1999.17.2.569. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10080601.
9. Turrisi AT, 3rd, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. The New England journal of medicine. 1999;340(4):265-71. doi:10.1056/NEJM199901283400403. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9920950.
10. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2002;20(14):3054-60. doi:10.1200/JCO.2002.12.071. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12118018.
11. Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasa S, et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2002;20(24):4665-72. doi:10.1200/JCO.2002.12.111. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12488411.
12. Lara PN, Jr., Natale R, Crowley J, et al. Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009;27(15):2530-5. doi:10.1200/JCO.2008.20.1061. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19349543.
13. Socinski MA, Smit EF, Lorigan P, et al. Phase III study of pemetrexed plus carboplatin compared with etoposide plus carboplatin in chemotherapy-naive patients with extensive-stage small-cell lung cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009;27(28):4787-92. doi:10.1200/JCO.2009.23.1548. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19720897.

14. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. The New England journal of medicine. 2018;379(23):2220-9. doi:10.1056/NEJMoa1809064. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30280641.
15. Liang J, Bi N, Wu S, et al. Etoposide and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin with concurrent thoracic radiotherapy in unresectable stage III non-small cell lung cancer: a multicenter randomized phase III trial. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2017;28(4):777-83. doi:10.1093/annonc/mdx009. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28137739.
16. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. The New England journal of medicine. 2003;348(24):2386-95. doi:10.1056/NEJMoa022473. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12802024.
17. Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. Blood. 2004;104(3):626-33. doi:10.1182/blood-2003-06-2094. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14982884.
18. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, et al. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1998;16(4):1287-93. doi:10.1200/JCO.1998.16.4.1287. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9552027.
19. Saxman SB, Finch D, Gonin R, et al. Long-term follow-up of a phase III study of three versus four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin in favorable-prognosis germ-cell tumors: the Indian University experience. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1998;16(2):702-6. doi:10.1200/JCO.1998.16.2.702. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9469360.
20. Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. The New England journal of medicine. 2003;348(8):694-701. doi:10.1056/NEJMoa020890. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12594313.
21. Leu BL, Huang JD. Inhibition of intestinal P-glycoprotein and effects on etoposide absorption. Cancer chemotherapy and pharmacology. 1995;35(5):432-6. doi:10.1007/s002800050258. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7850926.
22. Hainsworth JD, Greco FA. Etoposide: twenty years later. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 1995;6(4):325-41. doi:10.1093/oxfordjournals.annonc.a059180. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7619747.
23. Hudson MM, Weinstein HJ, Donaldson SS, et al. Acute hypersensitivity reactions to etoposide in a VEPA regimen for Hodgkin's disease. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1993;11(6):1080-4. doi:10.1200/JCO.1993.11.6.1080. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8501494.
24. Cowell IG, Sondka Z, Smith K, et al. Model for MLL translocations in therapy-related leukemia involving topoisomerase IIbeta-mediated DNA strand breaks and gene proximity. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2012;109(23):8989-94. doi:10.1073/pnas.1204406109. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22615413.
25. Etoposide. Drugs and Lactation Database (LactMed(R)). Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006.
26. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2015;33(28):3199-212. doi:10.1200/JCO.2015.62.3488. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26169616.
27. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2017;35(28):3240-61. doi:10.1200/JCO.2017.74.4789. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28759346.
28. Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2016;27(suppl 5):v119-v33. doi:10.1093/annonc/mdw270. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27664248.

TENİPOSİD (VM-26)

Bünyamin GÜNEY [1]

MOLEKÜL

Teniposid (VM-26), eş anlamı 4'-demetilepipodofillotoksin.

Topoizomeraz II inhibitörleri iki ana alt gruptan oluşmaktadır. Bunlardan birisi DNA'ya bağlanırken interkalasyon yapıp güçlü bağ oluşturan (antrasiklinler ve antrasenedionlar) olup, diğeri de interkalasyon oluşturmayan, zayıf bağlanan epipodofillotoksinlerdir (teniposidler ve etoposidler). 20. yüzyılın ortalarına doğru Ulusal Kanser Enstitüsü ve endüstri araştırmacıları Teniposidin kaynağı olan *Podophyllum peltatum* bitkisinin köklerini kanser tedavisinde faz I çalışmalarında kullanmayı tasarlamalarına rağmen, formülasyonun güçlüğü sebebiyle bu çalışmalar ilerleyememiştir. Daha sonra endüstri araştırmacıları tarafından formülasyonu geliştirilmiş olup yarı sentetik olarak sırasıyla Teniposid ve Etoposid keşfedilmiştir (1–4).

Teniposidin klinik kullanım için geliştirilen preparatlarında Cremophor EL, N,N-dimetilasetamid ve etanol içeren çözücü sistemleri kullanılmaktadır. Bu çözücüler, ilacın damar içi uygulanmasını mümkün kılmakla birlikte infüzyon ilişkili hipersensitivite reaksiyonlarının gelişmesinde rol oynamaktadır. Klinik pratikte Teniposid; çocuk ve erişkin lösemileri, Hodgkin lenfoma, non-Hodgkin lenfomalar ve daha nadir solid tümörlerde; küçük hücreli akciğer kanseri, beyin tümörleri, mesane kanseri, over ve jinekolojik kanserlerde kullanılmaktadır (1–4).

ETKİ MEKANİZMASI

Topoizomeraz II enzimi, DNA çift sarmalının geçici olarak kesilmesi ve yeniden bağlanmasından sorumludur. Kanser hücrelerindeki seçicilik, topoizomeraz II enziminin yüksek düzeyde ekspresyonu veya aşırı aktivasyonu ile ilişkilidir. Buna karşılık, enzimin düşük ekspresyonu veya mutasyonları durumunda ilaç direnci gelişmektedir. Teniposid, bu enzimin DNA'yı kestikten sonra yeniden bağlama aşamasını inhibe eder. Sonuçta DNA çift sarmal kırıkları birikir, hücre siklusu geç S ve G2 fazında durur ve intrinsik apoptotik yolak aktive olur (1,4).

Teniposid intravenöz uygulama sonrası yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanır ve geniş bir dağılım hacmine sahiptir. Metabolizması ağırlıklı olarak hepatik yollardan gerçekleşir. Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ilaca maruziyet artabileceğinden doz ayarlaması gerekebilir (2–4).

St. Jude Children's Hospital'da akut lösemili çocuklarda 3 günlük sürekli infüzyon şeklinde uygulanan Teniposidin farmakokinetiği değerlendirilmiştir. Bu çalışma, Teniposid için maksimum tolere edilebilir sistemik maruziyet (MTSE) kavramının geliştirilmesine yol açmış; hedeflenen eğri altı alan (AUC) değeri yaklaşık 1656 μM·saat olarak belirlenmiştir (1–6).

KLİNİK ÇALIŞMALAR

Smit ve arkadaşları tarafından 1982 yılında faz I çalışması, oral 5 gün rejimi ve doz artırımı şeklinde dizayn

[1] Uzm. Dr., İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Medikal Onkoloji Kliniği, drbunyaminguney01@gmail.com, ORCID iD: 0009-0005-5721-9550

DOI: 10.37609/akya.4400.c21654

eden kürlerde yeniden uygulama kararı alınacaksa, bu işlem ancak yoğun premedikasyon, çok yavaş infüzyon hızı ve yakın monitörizasyon eşliğinde yapılmalıdır. Bu karar mutlaka hasta bazında ve risk–yarar dengesi gözetilerek verilmelidir (23,24).

Grade 3 (şiddetli) reaksiyonlar, bronkospazm, belirgin dispne, anjiyoödem, hipotansiyon veya senkop gibi sistemik bulgularla seyreder ve acil müdahale gerektirir. Bu tabloda Teniposid infüzyonu **kalıcı olarak durdurulmalıdır**. Tedavinin temelini **epinefrin (adrenalin)** oluşturur. Epinefrine ek olarak hastaya oksijen desteği verilmeli, intravenöz sıvı tedavisi başlanmalı ve **intravenöz antihistaminik ile yüksek doz kortikosteroid** uygulanmalıdır. Solunum sıkıntısı olan hastalarda hava yolu güvenliği sağlanmalı ve gerekirse ileri yaşam desteği önlemleri alınmalıdır. Bu düzeyde reaksiyon gelişen hastalarda Teniposid tedavisinin yeniden başlatılması önerilmez (23,24).

Grade 4 reaksiyonlar, hayatı tehdit eden anafilaksi tablosu şeklinde ortaya çıkar ve ciddi hipotansiyon, solunum yetmezliği veya kardiyovasküler kollaps ile karakterizedir. Bu durumda Teniposid kesin olarak **kontrendikedir**. Hastaya derhal anafilaksi protokolü uygulanmalı; **epinefrin temel ve vazgeçilmez tedavi** olup, eş zamanlı olarak oksijen, agresif intravenöz sıvı resüsitasyonu, antihistaminik ve kortikosteroid tedavisi verilmelidir. Bu hastalar yoğun bakım koşullarında izlenmelidir (23,24).

Sonuç olarak, Teniposid'e bağlı alerjik reaksiyonların yönetiminde temel prensip, reaksiyonun şiddetine göre hızlı müdahale edilmesi ve **Grade 3–4 reaksiyonlarda ilacın kalıcı olarak kesilmesidir**. FDA onaylı Teniposid ürün bilgileri ve klinik kılavuzlar, şiddetli hipersensitivite geliştiğinde epinefrin, kortikosteroid ve antihistaminiklerle semptomatik tedaviyi açıkça önermekte ve yeniden maruziyetten kaçınılmasını vurgulamaktadır (23,24).

Teniposid hepatik metabolizmaya uğradığından karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Transaminazların 2–3 kat artışı genellikle doz modifikasyonu gerektirmezken, daha belirgin karaciğer fonksiyon test bozukluklarında tedaviye ara verilmeli ve değerler normale döndüğünde %25–50 doz azaltımı ile devam edilmelidir. Persistan ciddi hepatotoksisite durumunda Teniposid tedavisi kesilmelidir (18,22).

KAYNAKLAR

1. **BC Cancer Agency.** Teniposide – Drug Monograph. British Columbia Cancer Agency.
2. **U.S. Food and Drug Administration (FDA).** Teniposide (VM-26) Prescribing Information. Silver Spring, MD: FDA.
3. **Seiter K.** Toxicity of the topoisomerase II inhibitors. *Expert Opin Drug Saf.* 2005;4(2):219–234. doi:10.1517/14740338.4.2.219
4. **Muggia FM.** Teniposide: overview of its therapeutic potential in adult cancers. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1994;34(Suppl 1):S127–S133. doi:10.1007/BF00684876
5. **BC Cancer Agency.** Teniposide – Cancer Drug Manual. Developed: August 1, 2011; Revised: July 1, 2014.
6. **Pui CH, Hancock ML, Raimondi SC, et al.** Myeloid neoplasia in children treated for solid tumors. *Lancet.* 1990;336(8715):417–421. doi:10.1016/0140-6736(90)91939-C
7. **Smit EF, et al.** *Br J Cancer.* 1992. doi:10.1038/bjc.1992.169
8. **Rodman JH, et al.** Pharmacodynamics and toxicity of continuous-infusion teniposide. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1987;20(2):129–134. doi:10.1007/BF00253025
9. **Canal P, et al.** *Cancer Chemother Pharmacol.* 1989. doi:10.1007/BF00256788
10. **Ochs J, et al.** *J Clin Oncol.* 1991;9(4):694–700. doi:10.1200/JCO.1991.9.4.694
11. **Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, et al.** Long-term results of a prospective study on treatment of medulloblastoma in adults. *Cancer.* 2007;110(9):2035–2041. doi:10.1002/cncr.23003
12. **Postmus PE, Berendsen HH, van Zandwijk N, Splinter TA, Burghouts JT, Bakker W.** Retreatment with induction regimen in small cell lung cancer relapsing after initial response to short-term chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1987;23(9):1409–1411. doi:10.1016/0277-5379(87)90128-3
13. **Ryan DH, et al.** *Cancer Treat Rep.* 1987.
14. **Dahl GV, et al.** *J Clin Oncol.* 1987;5(8):1312–1318. doi:10.1200/JCO.1987.5.8.1312
15. **Reiter A, et al.** *Blood.* 1994;84(9):3122–3128. doi:10.1182/blood.V84.9.3122
16. **Tower RL, et al.** *J Pediatr Hematol Oncol.* 2014.
17. **Sadowitz PD, et al.** *Blood.* 1993;81(9):2475–2481. doi:10.1182/blood.V81.9.2475
18. **Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al.** Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 2011;52(4):e56–e93. doi:10.1093/cid/cir073
19. **Crawford J, Caserta C, Roila F.** Myeloid growth factors. *J Natl Compr Canc Netw.* 2013;11(10):1266–1290. doi:10.6004/jnccn.2013.0150
20. **Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, et al.** Recommendations for the use of white blood cell growth factors: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2015;33(28):3199–3212. doi:10.1200/JCO.2015.62.3488
21. **Weiss RB.** Hypersensitivity reactions. *Semin Oncol.* 1992;19(5):458–477. doi:10.1016/0093-7754(92)90008-Q
22. **Hainsworth JD, Greco FA.** Etoposide and teniposide: pharmacology and clinical experience. *Cancer Treat Rev.* 1987;14(3):197–221. doi:10.1016/0305-7372(87)90011-6
23. **U.S. Food and Drug Administration (FDA).** Management of hypersensitivity reactions. Content: Use of epinephrine ± corticosteroids ± antihistamines in symptomatic treatment.
24. **BC Cancer Agency.** Infusion-Related Reaction (IRR) Management Protocol. British Columbia Cancer Agency, Vancouver, Canada.

NANO-LİPOZOMAL İRİNOTEKAN

Ali Kaan GÜREN [1]

MOLEKÜL

Nanolipozomal irinotekan (nal-IRI), klasik irinotekanın farmasötik özelliklerini iyileştirmek amacıyla geliştirilmiş, lipit bazlı nano ölçekli taşıyıcı sistemler içinde enkapsüle edilmiş bir formülasyondur (1). Bu preparatta aktif madde olan irinotekan, genellikle fosfolipitlerden ve kolesterolden oluşan lipozomal bir yapı içerisinde yer alır ve bu sayede ilacın dolaşımdaki stabilitesi arttırılır. Yine bu sayede ilacın sağlıklı dokulara vereceği zarar minimalize edilirken, ilacın tümör bölgesindeki konsantrasyonunun arttırılması sağlanmaktadır (2-3). Bu formülasyon, irinotekanın serbest formuna kıyasla dokulara dağılımını ve tümör mikroçevresinde tutulmasını etkileyen önemli bir teknolojik ilerleme olarak kabul edilmektedir (4).

Nal-IRI, intravenöz uygulamaya uygun olarak geliştirilmiş olup, özellikle solid tümörlerin tedavisinde klinik kullanım alanı bulmuştur. Klinik gelişim sürecinde bu formülasyon, irinotekanın mevcut tedavi rejimleri içerisindeki etkinliğini artırma ve tedaviye bağlı sınırlılıkları azaltma potansiyeli nedeniyle dikkat çekmiştir (5-7). Güncel uygulamalarda nal-IRI, modern onkolojik tedavi stratejileri içerisinde kendine özgü bir yer edinmiştir (8-9).

ETKİ MEKANİZMASI

İrinotekan bir ön ilaç olup doğrudan sitotoksik etki göstermez ve biyotransformasyona uğradıktan sonra aktif hale gelmektedir. Klinik etkinliği organizmada oluşan aktif metabolitler aracılığıyla ortaya çıkar. Bu özellik, irinotekanın farmakolojik etkilerinin yalnızca uygulanan doza değil, aynı zamanda ilacın metabolik süreçlerine de bağlı olmasına neden olur. Nanolipozomal formülasyon, bu temel farmakolojik özellikleri korumakla birlikte, ilacın biyolojik sistemlerdeki dağılımını ve maruziyet süresini dolaylı olarak etkileyerek etki mekanizmasının klinik sonuçlarını şekillendirmektedir (1-2).

İrinotekan, başta karaciğer olmak üzere çeşitli dokularda bulunan karboksilesteraz enzimleri (özellikle hCES1 ve 2 [human carboxylesterase]) aracılığıyla aktif metaboliti olan SN-38'e dönüştürülür. SN-38, irinotekanın antitümör aktivitesinden sorumlu başlıca bileşen olup, ana moleküle kıyasla belirgin derecede daha yüksek sitotoksik etkiye sahiptir (9). SN-38'in eliminasyonu büyük ölçüde üridin difosfat glukuroniltransferaz (UGT) 1A1 aracılığıyla glukuronidasyonla gerçekleşir ve bu yolak, bireysel polimorfizmlere bağlı olarak metabolit düzeylerini ve toksisite riskini belirler (5). Ek olarak, irinotekan ve SN-38'in minor metabolitleri sitokrom P450(CYP) 3A4 ve CYP3A5 enzimleri tarafından işlenirken, hücreden taşınmasında ABC (ATP-binding cassette) taşıyıcıları (ABCB1/P-gp, ABCC2) rol oynar; bu mekanizmalar tedaviye karşı direnç ve toksisiteye katkıda bulunabilir (3,5). Nanolipozomal formülasyon ise tümör dokusunda daha uzun süre kalan ve EPR (enhanced permeability and retention) etkisi ile intratümoral konsantrasyonu artıran bir sistem sunar, bu da hem etkinliği hem de toksisite profilini etkileyen önemli bir faktördür (3).

[1] Uzm. Dr., Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, alikaanguren@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-3562-5006

DOI: 10.37609/akya.4400.c21655

KAYNAKLAR

1. Drummond DC, Noble CO, Guo Z, et al, Kirpotin DB. Development of a highly active nanoliposomal irinotecan using a novel intraliposomal stabilization strategy. Cancer Res. 2006 Mar 15;66(6):3271-7. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-4007. PMID: 16540680.
2. Krauze MT, Noble CO, Kawaguchi T, et al. Convection-enhanced delivery of nanoliposomal CPT-11 (irinotecan) and PEGylated liposomal doxorubicin (Doxil) in rodent intracranial brain tumor xenografts. Neuro Oncol. 2007 Oct;9(4):393-403. doi: 10.1215/15228517-2007-019. Epub 2007 Jul 24. PMID: 17652269; PMCID: PMC1994096.
3. Drummond DC, Meyer O, Hong K, et al. Optimizing liposomes for delivery of chemotherapeutic agents to solid tumors. Pharmacol Rev. 1999 Dec;51(4):691-743. PMID: 10581328.
4. Kalra AV, Kim J, Klinz SG, et al. Preclinical activity of nanoliposomal irinotecan is governed by tumor deposition and intratumor prodrug conversion. Cancer Res. 2014 Dec 1;74(23):7003-13. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0572. Epub 2014 Oct 1. PMID: 25273092.
5. Atyabi F, Farkhondehfai A, Esmaeili F, et al. Preparation of pegylated nano-liposomal formulation containing SN-38: In vitro characterization and in vivo biodistribution in mice. Acta Pharm. 2009 Jun;59(2):133-44. doi: 10.2478/v10007-009-0020-0. PMID: 19564139.
6. Chang TC, Shiah HS, Yang CH, et al. Phase I study of nanoliposomal irinotecan (PEP02) in advanced solid tumor patients. Cancer Chemother Pharmacol. 2015 Mar;75(3):579-86. doi: 10.1007/s00280-014-2671-x. Epub 2015 Jan 11. PMID: 25577133; PMCID: PMC4341010.
7. Ko AH, Tempero MA, Shan YS, et al. A multinational phase 2 study of nanoliposomal irinotecan sucrosofate (PEP02, MM-398) for patients with gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer. Br J Cancer. 2013 Aug 20;109(4):920-5. doi: 10.1038/bjc.2013.408. Epub 2013 Jul 23. PMID: 23880820; PMCID: PMC3749576.
8. Chibaudel B, Maindrault-Gœbel F, et al. PEPCOL: a GERCOR randomized phase II study of nanoliposomal irinotecan PEP02 (MM-398) or irinotecan with leucovorin/5-fluorouracil as second-line therapy in metastatic colorectal cancer. Cancer Med. 2016 Apr;5(4):676-83. doi: 10.1002/cam4.635. Epub 2016 Jan 24. PMID: 26806397; PMCID: PMC4831286.
9. Noble CO, Krauze MT, Drummond DC, et al. Novel nanoliposomal CPT-11 infused by convection-enhanced delivery in intracranial tumors: pharmacology and efficacy. Cancer Res. 2006 Mar 1;66(5):2801-6. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3535. PMID: 16510602.
10. Zhang JA, Xuan T, Parmar M, et al. Development and characterization of a novel liposome-based formulation of SN-38. Int J Pharm. 2004 Feb 11;270(1-2):93-107. doi: 10.1016/j.ijpharm.2003.10.015. PMID: 14726126.
11. Lei S, Chien PY, Sheikh S, et al. Enhanced therapeutic efficacy of a novel liposome-based formulation of SN-38 against human tumor models in SCID mice. Anticancer Drugs. 2004 Sep;15(8):773-8. doi: 10.1097/00001813-200409000-00006. PMID: 15494639.
12. Infante JR, Keedy VL, Jones SF, et al. 3rd. Phase I and pharmacokinetic study of IHL-305 (PEGylated liposomal irinotecan) in patients with advanced solid tumors. Cancer Chemother Pharmacol. 2012 Nov;70(5):699-705. doi: 10.1007/s00280-012-1960-5. Epub 2012 Sep 2. PMID: 22941375.
13. Rahman FAU, Ali S, Saif MW. Update on the role of nanoliposomal irinotecan in the treatment of metastatic pancreatic cancer. Therap Adv Gastroenterol. 2017 Jul;10(7):563-572. doi: 10.1177/1756283X17705328. Epub 2017 Apr 26. PMID: 28804517; PMCID: PMC5484436.
14. Ko AH, Tempero MA, Shan YS, et al. A multinational phase 2 study of nanoliposomal irinotecan sucrosofate (PEP02, MM-398) for patients with gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer. Br J Cancer. 2013 Aug 20;109(4):920-5. doi: 10.1038/bjc.2013.408. Epub 2013 Jul 23. PMID: 23880820; PMCID: PMC3749576.
15. Ueno M, Nakamori S, Sugimori K, et al. nal-IRI+5-FU/LV versus 5-FU/LV in post-gemcitabine metastatic pancreatic cancer: Randomized phase 2 trial in Japanese patients. Cancer Med. 2020 Dec;9(24):9396-9408. doi: 10.1002/cam4.3558. Epub 2020 Oct 25. PMID: 33099898; PMCID: PMC7774735.
16. Bockorny B, Macarulla T, Semenisty V, et al. Motixafortide and Pembrolizumab Combined to Nanoliposomal Irinotecan, Fluorouracil, and Folinic Acid in Metastatic Pancreatic Cancer: The COMBAT/KEYNOTE-202 Trial. Clin Cancer Res. 2021 Sep 15;27(18):5020-5027. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0929. Epub 2021 Jul 12. PMID: 34253578.
17. Yoo C, Kim KP, Jeong JH, et al. Liposomal irinotecan plus fluorouracil and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin for metastatic biliary tract cancer after progression on gemcitabine plus cisplatin (NIFTY): a multicentre, open-label, randomised, phase 2b study. Lancet Oncol. 2021 Nov;22(11):1560-1572. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00486-1. Epub 2021 Oct 14. PMID: 34656226.
18. Vogel A, Saborowski A, Wenzel P, et al. Nanoliposomal irinotecan and fluorouracil plus leucovorin versus fluorouracil plus leucovorin in patients with cholangiocarcinoma and gallbladder carcinoma previously treated with gemcitabine-based therapies (AIO NALIRICC): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2024 Aug;9(8):734-744. doi: 10.1016/S2468-1253(24)00119-5. Epub 2024 Jun 10. PMID: 38870977.
19. Ettrich TJ, Modest DP, Sinn M, et al. Nanoliposomal Irinotecan With Fluorouracil and Leucovorin or Gemcitabine Plus Cisplatin in Advanced Cholangiocarcinoma: A Phase II Study of the AIO Hepatobiliary-YMO Cancer Groups (NIFE-AIO-YMO HEP-0315). J Clin Oncol. 2024 Sep 10;42(26):3094-3104. doi: 10.1200/JCO.23.01566. Epub 2024 Jun 6. PMID: 38843469; PMCID: PMC11379362.
20. Roy AC, Park SR, Cunningham D, et al. A randomized phase II study of PEP02 (MM-398), irinotecan or docetaxel as a second-line therapy in patients with locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma. Ann Oncol. 2013 Jun;24(6):1567-73. doi: 10.1093/annonc/mdt002. Epub 2013 Feb 13. PMID: 23406728.
21. Tougeron D, Mineur L, Zaanan A, et al.; PRODIGE 62-FFCD 1701-OESIRI investigators/collaborators. Nal-IRI/LV5-FU versus paclitaxel as second-line therapy in patients with metastatic esophageal squamous cell carcinoma (PRODIGE 62-FFCD 1701-OESIRI). Eur J Cancer. 2025 Oct 1;228:115741. doi: 10.1016/j.ejca.2025.115741. Epub 2025 Aug 22. PMID: 40876084.
22. McNamara MG, Swain J, Craig Z, et al. NET-02: a randomised, non-comparative, phase II trial of nal-IRI/5-FU or docetaxel as second-line therapy in patients with progressive poorly differentiated extra-pulmonary neuroendocrine carcinoma. EClinicalMedicine. 2023 Jun 2;60:102015. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.102015. PMID: 37287870; PMCID: PMC10242623.
23. Xing P, Wang S, Bi M, et al. Phase 2 dose-ranging study to evaluate the efficacy and safety of liposomal irinotecan (LY01610) as a second-line treatment for patients with relapsed small cell lung cancer. EClinicalMedicine. 2024 Sep 3;75:102791. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102791. PMID: 39286636; PMCID: PMC11404209.

24. Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, et al.; NAPOLI-1 Study Group. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2016 Feb 6;387(10018):545-557. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00986-1. Epub 2015 Nov 29. Erratum in: Lancet. 2016 Feb 6;387(10018):536. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01306-9. PMID: 26615328.
25. Wainberg ZA, Melisi D, Macarulla T, et al. NALIRIFOX versus nab-paclitaxel and gemcitabine in treatment-naive patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (NAPOLI 3): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2023 Oct 7;402(10409):1272-1281. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01366-1. Epub 2023 Sep 11. PMID: 37708904; PMCID: PMC11664154.
26. Chang TC, Shiah HS, Yang CH, et al. Phase I study of nanoliposomal irinotecan (PEP02) in advanced solid tumor patients. Cancer Chemother Pharmacol. 2015 Mar;75(3):579-86. doi: 10.1007/s00280-014-2671-x. Epub 2015 Jan 11. PMID: 25577133; PMCID: PMC4341010.
27. Elinzano H, Toms S, Robison J, et al. Nanoliposomal Irinotecan and Metronomic Temozolomide for Patients With Recurrent Glioblastoma: BrUOG329, A Phase I Brown University Oncology Research Group Trial. Am J Clin Oncol. 2021 Feb 1;44(2):49-52. doi: 10.1097/COC.0000000000000780. PMID: 33284237.
28. Gong J, Thomassian S, Kim S, et al. A. Phase I trial of Bermekimab with nanoliposomal irinotecan and 5-fluorouracil/folinic acid in advanced pancreatic ductal adenocarcinoma. Sci Rep. 2022 Sep 2;12(1):15013. doi: 10.1038/s41598-022-19401-3. Erratum in: Sci Rep. 2022 Nov 4;12(1):18731. doi: 10.1038/s41598-022-23619-6. PMID: 36056179; PMCID: PMC9440135.
29. Bailly C. Irinotecan: 25 years of cancer treatment. Pharmacol Res. 2019 Oct;148:104398. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104398. Epub 2019 Aug 12. PMID: 31415916.
30. Furuse J, Ueno M, Ikeda M, et al. Liposomal irinotecan with fluorouracil and leucovorin after gemcitabine-based therapy in Japanese patients with metastatic pancreatic cancer: additional safety analysis of a randomized phase 2 trial. Jpn J Clin Oncol. 2023 Jan 28;53(2):130-137. doi: 10.1093/jjco/hyac177. PMID: 36412114; PMCID: PMC9885735.
31. Adiwijaya BS, Kim J, Lang I, et al. Population Pharmacokinetics of Liposomal Irinotecan in Patients With Cancer. Clin Pharmacol Ther. 2017 Dec;102(6):997-1005. doi: 10.1002/cpt.720. Epub 2017 Jun 5. PMID: 28445610; PMCID: PMC5697569.
32. Kalra AV, Kim J, Klinz SG, et al. Preclinical activity of nanoliposomal irinotecan is governed by tumor deposition and intratumor prodrug conversion. Cancer Res. 2014 Dec 1;74(23):7003-13. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0572. Epub 2014 Oct 1. PMID: 25273092.
33. Slatter JG, Schaaf LJ, Sams JP, et al. 3rd. Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of irinotecan (CPT-11) following I.V. infusion of [(14)C]CPT-11 in cancer patients. Drug Metab Dispos. 2000 Apr;28(4):423-33. PMID: 10725311.
34. Stewart CF, Panetta JC, O'Shaughnessy MA, et al. UGT1A1 promoter genotype correlates with SN-38 pharmacokinetics, but not severe toxicity in patients receiving low-dose irinotecan. J Clin Oncol. 2007 Jun 20;25(18):2594-600. doi: 10.1200/JCO.2006.10.2301. PMID: 17577039.
35. Yang X, Hu Z, Chan SY, et al. Novel agents that potentially inhibit irinotecan-induced diarrhea. Curr Med Chem. 2005;12(11):1343-58. doi: 10.2174/0929867054020972. PMID: 15975002.
36. He Y, Wu L, Qi X, et al. Efficiency of Protective Interventions on Irinotecan-Induced Diarrhea: A Systematic Review and Meta-Analysis. Integr Cancer Ther. 2024 Jan-Dec; 23:15347354241242110. doi: 10.1177/ 15347354241242110. PMID: 38567795; PMCID: PMC10993684.
37. Yang X, Chen J, Wang Y, et al. Managing Irinotecan-Induced Diarrhea: A Comprehensive Review of Therapeutic Interventions in Cancer Treatment. Pharmaceuticals (Basel). 2025 Mar 2;18(3):359. doi: 10.3390/ph18030359. PMID: 40143136; PMCID: PMC11944746.
38. Karas S, Mathijssen RHJ, van Schaik RHN, et al. Model-Based Prediction of Irinotecan-Induced Grade 4 Neutropenia in Advanced Cancer Patients: Influence of Demographic and Clinical Factors. Clin Pharmacol Ther. 2022 Aug;112(2):316-326. doi: 10.1002/cpt.2621. Epub 2022 May 18. PMID: 35467016; PMCID: PMC9843820.

AMSAKRİN

Fahri AKGÜL [1]

GİRİŞ

Amsakrin, 1970'li yıllarda klasik antrasiklinlere alternatif oluşturabilecek, DNA ile etkileşimi farklı bir moleküler profil sunan sentetik bir akridin türevi olarak geliştirilmiştir. İlacın geliştirilmesindeki temel amaç, DNA'ya interkale olabilen ancak topoizomeraz II ile farklı bir etkileşim dinamiği gösteren bileşikler aracılığıyla antitümör etkinliği artırmaktı (1–3). Özellikle akut miyeloid lösemi (AML) tedavisinde erken klinik çalışmalarda gösterdiği aktivite, amsakrini kombinasyon kemoterapi rejimlerinin önemli bir bileşeni hâline getirmiştir (4–6). Bununla birlikte, belirgin miyelosupresyon ve kardiyak iletim üzerine etkileri gibi toksisite sınırlamaları, ilacın zamanla daha seçilmiş hasta gruplarında kullanılmasına yol açmıştır (7,8).

KİMYASAL YAPI

Amsakrin, ($C_{21}H_{19}N_3O_3S$), 9-anilinoakridin türevi bir bileşiktir. Kimyasal yapısında bir akridin halkası, anilinosülfonamid zinciri ve metoksi grupları bulunur (12,13). Bu yapı, molekülün hem DNA'ya interkale olmasına hem de topoizomeraz II enzimiyle güçlü bağlar kurmasına olanak tanır (13,1)].

ETKİ MEKANİZMASI

DNA İnterkalasyonu

Amsakrin, planar akridin halkası sayesinde DNA çift sarmalına interkale olur. Bu bağlanma DNA'nın lokal yapısını değiştirir. Ortaya çıkan konformasyon değişikliği, topoizomeraz II'nin DNA ile etkileşimini etkiler ve ilacın sitotoksik etkisi için zemin hazırlar (9–11).

Topoizomeraz II Kompleksi ve Çift Zincir Kırıkları

Amsakrin'in temel etki mekanizması topoizomeraz II üzerinden gerçekleşir. Enzim, DNA'nın süper sarmal yapısını düzenlemek için geçici çift zincir kırıkları oluşturur. Normalde bu kırıklar hızla yeniden bağlanır. Amsakrin bu yeniden bağlanma (re-ligasyon) basamağını engeller. Sonuçta kalıcı çift zincir kırıkları oluşur (10–13). Bu DNA hasarı hücre tarafından onarılamazsa genomik instabilite gelişir. Bu durum p53 aracılı yolaklar başta olmak üzere apoptotik süreçleri aktive eder. (9,16-21).

Oksidatif Stres ve Mitokondriyal Hasar

Amsakrin redoks-aktif bir bileşiktir. Elektron transfer zincirinde süperoksit üretimini artırarak reaktif oksijen türlerinin (ROS) birikimine neden olur. Oksidatif stres mitokondriyal membran potansiyelini bozar, sitokrom-c salınımını tetikler ve intrinsik apoptoz yolunu aktive eder (22). Bu mekanizma, topoizomeraz II den bağımsız ek bir sitotoksik etki oluşturur.

Hücre Döngüsü Üzerine Etki

Amsakrin'in oluşturduğu DNA hasarı, hücre döngüsü kontrol noktalarını aktive eder. Etki özellikle S ve G2

[1] Uzm. Dr., Tekirdağ Dr. İsmail Fehmi Cumalıoğlu Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, fariak@doctor.com, ORCID iD: 0000-0003-1422-1093

DOI: 10.37609/akya.4400.c21656

KAYNAKLAR

1. **Louie AC, Issell BF.** Amsacrine (AMSA)—a clinical review. *J Clin Oncol.* 1985;3(4):562–592. doi:10.1200/JCO.1985.3.4.562. PMID: 3884748.
2. **Ketron AC, Denny WA, Graves DE, Osheroff N.** Amsacrine as a topoisomerase II poison: importance of drug–DNA interactions. *Biochemistry.* 2012;51(8):1730–1739. doi:10.1021/bi201159b. PMID: 22304499.
3. **Baguley BC, Drummond CJ, Chen YY, Finlay GJ.** DNA-binding anticancer drugs: one target, two actions. *Molecules (Basel, Switzerland).* 2021;26(3):552. doi:10.3390/molecules26030552. PMID: 33494466.
4. **Zwelling LA, Mitchell MJ, Satitpunwaycha P, Mayes J, Altschuler E, Hinds M, Baguley BC.** Relative activity of structural analogues of amsacrine against human leukemia cell lines containing amsacrine-sensitive or -resistant forms of topoisomerase II: use of computer simulations in new drug development. *Cancer Res.* 1992;52(1):209–217. PMID: 1727377.
5. **Legha SS, Keating MJ, McCredie KB, Bodey GP, Freireich EJ.** Evaluation of AMSA in previously treated patients with acute leukemia: results of therapy in 109 adults. *Blood.* 1982;60(2):484–490. PMID: 6953987.
6. **Omura GA, Winton EF, Vogler WR, Zuckerman KS, Grillo-Lopez AJ.** Phase II study of amsacrine gluconate in refractory leukemia. *Cancer Treat Rep.* 1983;67(12):1131–1132. PMID: 6580948.
7. **Arlin ZA, Ahmed T, Mittelman A, Feldman E, Mehta R, Weinstein P, Rieber E, Sullivan P, Baskind P.** A new regimen of amsacrine with high-dose cytarabine is safe and effective therapy for acute leukemia. *J Clin Oncol.* 1987;5(3):371–375. doi:10.1200/JCO.1987.5.3.371. PMID: 3546613.
8. **Berman E, Arlin ZA, Gaynor J, Miller W, Gee T, Kempin SJ, Mertelsmann R, Andreeff M, Reich L, Nahmias N.** Comparative trial of cytarabine and thioguanine in combination with amsacrine or daunorubicin in patients with untreated acute nonlymphocytic leukemia: results of the L-16M protocol. *Leukemia.* 1989;3(2):115–121. PMID: 2911205.
9. **Weiss RB, Grillo-López AJ, Marsoni S, Posada JG Jr, Hess F, Ross BJ.** Amsacrine-associated cardiotoxicity: an analysis of 82 cases. *J Clin Oncol.* 1986;4(6):918–928. doi:10.1200/JCO.1986.4.6.918. PMID: 3519882.
10. **Cassileth PA, Gale RP.** Amsacrine: a review. *Leuk Res.* 1986;10(11):1257–1265. doi:10.1016/0145-2126(86)90331-0. PMID: 3540460.
11. **Hinds M, Deisseroth K, Mayes J, Altschuler E, Jansen R, Ledley FD, Zwelling LA.** Identification of a point mutation in the topoisomerase II gene from a human leukemia cell line containing an amsacrine-resistant form of topoisomerase II. *Cancer Res.* 1991;51(17):4729–4731. PMID: 1651812.
12. **Pommier Y, Minford JK, Schwartz RE, Zwelling LA, Kohn KW.** Role of DNA intercalation in the inhibition of purified mammalian DNA topoisomerase II by 4′-(9-acridinylamino)methanesulfon-m-anisidide (m-AMSA). *Biochemistry.* 1985;24(23):6410–6416. PMID: **2823823.**
13. **Finlay GJ, Atwell GJ, Baguley BC.** Inhibition of the action of the topoisomerase II poison amsacrine by simple aniline derivatives: evidence for drug-protein interactions. *Oncol Res.* 1999;11(6):249–254. PMID: **10582105.**
14. **Granzen B, Graves DE, Baguley BC, Danks MK, Beck WT.** Structure–activity studies of amsacrine analogs in drug-resistant human leukemia cell lines expressing either altered DNA topoisomerase II or P-glycoprotein. *Oncol Res.* 1992;4(11–12):489–496. PMID: **1363724.**
15. **Larsen AK, Escargueil AE, Skladanowski A.** Catalytic topoisomerase II inhibitors in cancer therapy. *Pharmacol Ther.* 2003;99(2):167–181. PMID: **12951161.**
16. Petros, W. P., Rodman, J. H., Mirro, J., Jr, & Evans, W. E. (1991). Pharmacokinetics of continuous-infusion amsacrine and teniposide for the treatment of relapsed childhood acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, *27*(5), 397–400. https://doi.org/10.1007/BF00688865
17. Paxton, J. W., & Jurlina, J. L. (1985). Elimination kinetics of amsacrine in the rabbit: evidence of nonlinearity. *Pharmacology*, *31*(1), 50–56. https://doi.org/10.1159/000138097
18. Robertson, I. G., Palmer, B. D., Paxton, J. W., & Shaw, G. J. (1992). Differences in the metabolism of the antitumour agents amsacrine and its derivative CI-921 in rat and mouse. *Xenobiotica; the fate of foreign compounds in biological systems*, *22*(6), 657–669. https://doi.org/10.3109/00498259209053128
19. Chourpa, I., Morjani, H., Riou, J. F., & Manfait, M. (1996). Intracellular molecular interactions of antitumor drug amsacrine (m-AMSA) as revealed by surface-enhanced Raman spectroscopy. *FEBS letters*, *397*(1), 61–64. https://doi.org/10.1016/s0014-5793(96)01141-6
20. Grove, W. R., Fortner, C. L., & Wiernik, P. H. (1982). Review of amsacrine, an investigational antineoplastic agent. *Clinical pharmacy*, *1*(4), 320–326.
21. Nitiss JL. Targeting DNA topoisomerase II in cancer chemotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2009;9(5):338–350. PMID: 19377506.
22. Lee, Y. C., Chen, Y. J., Huang, C. H., & Chang, L. S. (2017). Amsacrine-induced apoptosis of human leukemia U937 cells is mediated by the inhibition of AKT- and ERK-induced stabilization of MCL1. *Apoptosis : an international journal on programmed cell death*, *22*(3), 406–420. https://doi.org/10.1007/s10495-016-1307-5
23. Yamamoto T, et al. Cardiotoxicity of amsacrine through inhibition of the hERG potassium channel. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2019;382:114735. PMID: 30817942.
24. Szafran, M. J., Kołodziej, M., Skut, P., Medapi, B., Domagała, A., Trojanowski, D., Zakrzewska-Czerwińska, J., Sriram, D., & Jakimowicz, D. (2018). Amsacrine Derivatives Selectively Inhibit Mycobacterial Topoisomerase I (TopA), Impair *M. smegmatis* Growth and Disturb Chromosome Replication. *Frontiers in microbiology*, *9*, 1592. https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01592
25. Jurlina, J. L., Varcoe, A. R., & Paxton, J. W. (1985). Pharmacokinetics of amsacrine in patients receiving combined chemotherapy for treatment of acute myelogenous leukemia. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, *14*(1), 21–25. https://doi.org/10.1007/BF00552719
26. Hall, S. W., Friedman, J., Legha, S. S., Benjamin, R. S., Gutterman, J. U., & Loo, T. L. (1983). Human pharmacokinetics of a new acridine derivative, 4'-(9-acridinylamino)methanesulfon-m-anisidide (NSC 249992). *Cancer research*, *43*(7), 3422–3426.
27. Hayes, J. D., Flanagan, J. U., & Jowsey, I. R. (2005). Glutathione transferases. *Annual review of pharmacology and toxicology*, *45*, 51–88. https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095857
28. Ross, D., Kepa, J. K., Winski, S. L., Beall, H. D., Anwar, A., & Siegel, D. (2000). NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 (NQO1): chemoprotection, bioactivation, gene regulation and genetic polymorphisms. *Chemico-biological interactions*, *129*(1-2), 77–97. https://doi.org/10.1016/s0009-2797(00)00199-x
29. Shinar, E., & Hasin, Y. (1984). Acute electrocardiographic changes induced by amsacrine. *Cancer treatment reports*, *68*(9), 1169–1172.
30. Slevin, M. L., Shannon, M. S., Prentice, H. G., Goldman, A. J., & Lister, T. A. (1981). A phase I and II study of m-AMSA in acute leukaemia. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, *6*(2), 137–140. https://doi.org/10.1007/BF00262331

31. Linkesch W, Sill H, Ludwig H, et al. Pharmacokinetics and clinical results of amsacrine combinations in elderly patients with acute myeloid leukaemia. *Leukemia.* 1989 Jul; 3(7): 487-491. PMID: 2652651.
32. Kessler T, Schlenk RF, Winkler D, et al. Amsacrine-containing induction therapy in elderly AML patients: comparison to standard induction regimens in a matched-pair analysis. *Leuk Res.* 2008 Mar; 32(3): 491-4. PMID: 17675230.
33. Steuber, C. P., Krischer, J., Holbrook, T., Camitta, B., Land, V., Sexauer, C., Mahoney, D., & Weinstein, H. (1996). Therapy of refractory or recurrent childhood acute myeloid leukemia using amsacrine and etoposide with or without azacitidine: a Pediatric Oncology Group randomized phase II study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, *14*(5), 1521–1525. https://doi.org/10.1200/JCO.1996.14.5.1521
34. Sung, W. J., Kim, D. H., Sohn, S. K., Kim, J. G., Baek, J. H., Jeon, S. B., Moon, J. H., Ahn, B. M., & Lee, K. B. (2005). Phase II trial of amsacrine plus intermediate-dose Ara-C (IDAC) with or without etoposide as salvage therapy for refractory or relapsed acute leukemia. *Japanese journal of clinical oncology*, *35*(10), 612–616. https://doi.org/10.1093/jjco/hyi149
35. Weick, J. K., Jones, S. E., & Ryan, D. H. (1983). Phase II study of amsacrine (m-AMSA) in advanced lymphomas: a Southwest Oncology Group study. *Cancer treatment reports*, *67*(5), 489–492.
36. Schiffer, C. A., Davis, R. B., Mayer, R. J., Peterson, B. A., & Lee, E. J. (1987). Combination chemotherapy with diaziquone and amsacrine in relapsed and refractory acute nonlymphocytic leukemia: a Cancer and Leukemia Group B Study. *Cancer treatment reports*, *71*(9), 879–880.
37. Perry, D. J., Weiss, R. B., & Hoth, D. F. (1985). Hypersensitivity reactions to amsacrine. *Cancer treatment reports*, *69*(2), 199–201.

PİXANTRONE

Gözde AĞDAŞ [1]

GİRİŞ

Diffüz büyük B hücreli lenfoma, agresif B hücreli non-Hodgkin lenfomaların en sık görülen alt tipidir ve ilk basamakta kemoimmünoterapi ile kür şansı bulunan bir hastalık grubunu oluşturur. Bununla birlikte, primer refrakter olgular ile erken veya geç relaps gelişen hastalarda tedavi yaklaşımı çok zorlaşmaktadır. Özellikle önceden R-CHOP veya benzeri antrasiklin içeren rejimler almış hastalarda hem hastalığın biyolojisi daha dirençli hale gelir hem de kümülatif tedavi toksisitesi, ikinci ve sonraki basamaktaki tedavi seçeneklerinin güvenle uygulanmasını güçleştirir. Relaps/refrakter hastalıkta tedavinin amacı yalnızca tümör yükünü azaltmak değil, aynı zamanda hastayı otolog kök hücre nakli ya da ileri hücresel tedavilere yönlendirilebilecek klinik durumda tutabilmektir (1).

Antrasiklinlerin başarısını sınırlayan en önemli sorunlardan biri kardiyotoksisitedir. Doksorubisine bağlı kardiyotoksisite kümülatif doz ile ilişkilidir ve mevcut kardiyovasküler hastalık, mediastinal radyoterapi öyküsü, ileri yaş ile eşzamanlı kardiyotoksik tedaviler risk artışına katkıda bulunan başlıca faktörlerdir. Moleküler düzeyde bu toksisite yalnızca reaktif oksijen ürünleri ile açıklanamaz; topoizomeraz IIβ hasarı, mitokondriyal hasar ve doksorubisinol birikimi de sürece katkıda bulunur. Bu nedenle, relaps lenfomalı birçok hastada standart antrasiklinlerin yeniden uygulanması teorik olarak etkili olsa da, mevcut toksisite yükü nedeniyle klinik pratikte güvenli kullanım sınırlarını aşabilmektedir (2,3).

Pixantrone'un geliştirilmesindeki temel amaç, bu klinik çıkmazı aşabilecek daha güvenli bir alternatif sunmaktır. Pixantrone, mitoksantron ve antrasiklinlerdeki antitümör etkinliği koruyacak, buna karşın kardiyak hasarı azaltacak şekilde yapısal olarak modifiye edilmiştir. Bu nedenle pixantrone, klasik sitotoksik tedavi mantığından tamamen kopmadan fakat kardiyak güvenlik açısından daha elverişli bir profil sunmayı amaçlayan ajanlar arasında özel bir yere sahiptir. Özellikle daha önce çoklu basamak tedavi almış, antrasiklin maruziyeti yüksek, ancak halen kemoterapiye duyarlı olabileceği düşünülen agresif B hücreli lenfoma hastalarında değerlendirilmiştir (4-6).

Pixantrone'un klinik önemini değerlendirebilmek için, geliştirildiği dönemdeki tedavi seçenekleri ve klinik gereksinimler de göz önünde bulundurulmalıdır. Otolog kök hücre nakline aday olmayan ya da salvage tedavi sonrasında yeterli yanıt elde edilemeyen hastalarda, uzun yıllar tedavi seçenekleri gemcitabin, oksaliplatin, etoposid, ifosfamid veya platin bazlı kombinasyonlarla sınırlı kalmıştır. Bu ajanların bir kısmı kısa süreli tümör küçülmesi sağlayabilse de özellikle yaşlı, komorbiditeleri olan ve daha önce yoğun tedavi almış hastalarda yanıtların kalıcılığı sınırlıydı. Bu nedenle pixantrone, yalnızca yeni bir molekül olarak değil, aynı zamanda kardiyak toksisite nedeniyle standart antrasiklinlerin yeniden kullanılamadığı hastalar için geliştirilen rasyonel bir tedavi yaklaşımı olarak ortaya çıkmıştır (7).

[1] Uzm. Dr., Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, drgozdeagdas@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-9771-6483

DOI: 10.37609/akya.4400.c21657

KAYNAKLAR

1. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepeu G, Plantier I, Castaigne S, Lefort S, Marit G, Macro M, Sebban C, Belhadj K, Bordessoule D, Fermé C, Tilly H. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. Blood. 2010 Sep 23;116(12):2040-5. doi: 10.1182/blood-2010-03-276246. Epub 2010 Jun 14. PMID: 20548096; PMCID: PMC2951853.
2. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. Cancer. 2003 Jun 1;97(11):2869-79. doi: 10.1002/cncr.11407. PMID: 12767102.
3. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, Lu LS, Lyu YL, Liu LF, Yeh ET. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. Nat Med. 2012 Nov;18(11):1639-42. doi: 10.1038/nm.2919. Epub 2012 Oct 28. PMID: 23104132.
4. Cavalletti E, Crippa L, Mainardi P, Oggioni N, Cavagnoli R, Bellini O, Sala F. Pixantrone (BBR 2778) has reduced cardiotoxic potential in mice pretreated with doxorubicin: comparative studies against doxorubicin and mitoxantrone. Invest New Drugs. 2007 Jun;25(3):187-95. doi: 10.1007/s10637-007-9037-8. PMID: 17285358.
5. Hasinoff BB, Wu X, Patel D, Kanagasabai R, Karmahapatra S, Yalowich JC. Mechanisms of Action and Reduced Cardiotoxicity of Pixantrone; a Topoisomerase II Targeting Agent with Cellular Selectivity for the Topoisomerase IIα Isoform. J Pharmacol Exp Ther. 2016 Feb;356(2):397-409. doi: 10.1124/jpet.115.228650. Epub 2015 Dec 11. PMID: 26660439; PMCID: PMC4746493.
6. Salvatorelli E, Menna P, Paz OG, Chello M, Covino E, Singer JW, Minotti G. The novel anthracenedione, pixantrone, lacks redox activity and inhibits doxorubicinol formation in human myocardium: insight to explain the cardiac safety of pixantrone in doxorubicin-treated patients. J Pharmacol Exp Ther. 2013 Feb;344(2):467-78. doi: 10.1124/jpet.112.200568. Epub 2012 Nov 28. PMID: 23192654.
7. Pettengell R, Coiffier B, Narayanan G, de Mendoza FH, Digumarti R, Gomez H, Zinzani PL, Schiller G, Rizzieri D, Boland G, Cernohous P, Wang L, Kuepfer C, Gorbatchevsky I, Singer JW. Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial. Lancet Oncol. 2012 Jul;13(7):696-706. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70212-7. Epub 2012 May 30. Erratum in: Lancet Oncol. 2012 Jul;13(7):e285. PMID: 22652183.
8. Péan E, Flores B, Hudson I, Sjöberg J, Dunder K, Salmonson T, Gisselbrecht C, Laane E, Pignatti F. The European Medicines Agency review of pixantrone for the treatment of adult patients with multiply relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's B-cell lymphomas: summary of the scientific assessment of the committee for medicinal products for human use. Oncologist. 2013;18(5):625-33. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0020. Epub 2013 Apr 24. PMID: 23615696; PMCID: PMC3662855.
9. Pettengell R, Sebban C, Zinzani PL, Derigs HG, Kravchenko S, Singer JW, Theocharous P, Wang L, Pavlyuk M, Makhloufi KM, Coiffier B. Monotherapy with pixantrone in histologically confirmed relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma: post-hoc analyses from a phase III trial. Br J Haematol. 2016 Sep;174(5):692-9. doi: 10.1111/bjh.14101. Epub 2016 Apr 26. PMID: 27118109; PMCID: PMC5074333.
10. European Medicines Agency. Pixuvri. EMA human medicine page. Updated 10 July 2024.
11. European Medicines Agency. Pixuvri: EPAR – Product Information. Updated 7 December 2021.
12. European Medicines Agency. Tepkinly (epcoritamab). Updated 18 September 2024.
13. European Medicines Agency. Columvi (glofitamab). Updated 24 October 2025.
14. European Medicines Agency. Yescarta (axicabtagene ciloleucel). Updated 19 May 2026.
15. European Medicines Agency. Breyanzi (lisocabtagene maraleucel). Updated 18 December 2025.

VALRUBİCİN

Mehmet KUTLAY [1]

GİRİŞ

Kas invaziv olmayan mesane kanseri(NMİBC), özellikle yüksek riskli alt grupta, intravezikal Bacillus Calmette-Guérin (BCG) tedavisine rağmen önemli bir nüks ve progresyon riski barındırmaktadır. BCG-yanıt alınmayan hastalarda standart yaklaşım radikal sistektomi olmakla birlikte, ileri yaş, komorbiditeler veya bazen de hasta tercihi nedeniyle bu tedavi her zaman uygulanmayabilir. Bu klinik gereksinim sonucunda, mesaneyi koruyucu alternatif tedavilere olan ilgiyi ve araştırmayı artırmıştır.

Valrubicin, antrasiklin türevi bir kemoterapötik molekül olup, BCG-refrakter karsinoma in situ tedavisinde intravezikal kullanım için onaylanmış ilk ajanlardan biridir. Artmış lipofilisitesi ve sınırlı sistemik emilimi sayesinde, lokal antitümör etki sağlarken sistemik toksisite riski düşük olan bir tedavi seçeneğidir. Klinik çalışmalarda araştırmalar sonucu elde edilen datalar, valrubicin'in seçilmiş hasta gruplarında etkili ve tolere edilebilir bir kurtarma tedavisi olduğunu göstermiştir.

Bu kitap bölümü, valrubicin'in moleküler özellikleri, etki mekanizması, klinik etkinliği, güvenlilik profili ve yan etki yönetimini güncel literatür ışığında ele alarak, BCG-yanıtsız non-kas invaziv mesane kanserinde ilacın kullanımını detaylı biçimde değerlendirmeyi hedeflemektedir.

VALRUBİCİN'İN MOLEKÜLER YAPISI VE KİMYASAL ÖZELLİKLERİ

Valrubicin, antrasiklin türevi antineoplastik bir moleküldür ve doksorubisinin yarı sentetik bir analoğu olarak geliştirilmiştir (1,2). Kimyasal olarak, doksorubisin molekülünün 14-hidroksil grubunun yerine lipofilik bir valeril ester grubunun eklenmesiyle elde edilmiştir (1,3).

Valrubicin yüksek derecede lipofilik bir moleküldür (2,4). Valrubicin bu özelliğinden dolayı, özellikle ürotelyal membranlarından pasif difüzyon yoluyla geçişini kolaylaştırır ve bu durum intravezikal uygulama sonrası mesane duvarı içinde daha yüksek lokal konsantrasyonlara ulaşmasına olanak tanır. (3,4). Artan lipofilisite aynı zamanda sistemik dolaşıma geçişi azaltarak, ilacın lokal kullanım için uyumunu artırmaktadır (4).

Molekül yapısındaki esterifikasyon, valrubicin'in klasik antrasiklinlerden farklı olarak DNA'ya interkalasyon yeteneğini belirgin şekilde azaltmaktadır (1,5). Bu yapısal farklılık, ilacın sitotoksik etkilerinin daha çok topoizomeraz II inhibisyonu ve kromozomal hasar üzerinden gerçekleşmesine neden olmaktadır (1,2). Aynı zamanda bu özellik, kardiyotoksisite gibi antrasiklinlere özgü sistemik yan etkilerin valrubicin ile neden daha az olduğunu açıklayan önemli bir etken olarak kabul edilmektedir (2,5).

[1] Arş. Gör. Dr., Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, mkutlay2134@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-4412-3892

DOI: 10.37609/akya.4400.c21658

KAYNAKLAR

1. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology*
2. Chabner BA, Longo DL. *Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice*
3. Valrubicin (Valstar®) FDA Prescribing Information
4. McEvoy GK (Ed).*AHFS Drug Information*
5. **Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*
6. Steinberg G, Bahnson R, Brosman S, Middleton R, Wajsman Z, Wehle M. Efficacy and safety of valrubicin for the treatment of Bacillus Calmette-Guerin refractory carcinoma in situ of the bladder. The Valrubicin Study Group. J Urol. 2000 Mar;163(3):761-7. Erratum in: J Urol. 2008 Jan;179(1):386. PMID: 10687972.
7. McElree IM, Packiam VT, Steinberg RL, Mott SL, Gellhaus PT, Nepple KG, O'Donnell MA. Sequential Intravesical Valrubicin and Docetaxel for the Salvage Treatment of Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. J Urol. 2022 Nov;208(5):969-977. doi: 10.1097/JU.0000000000002848. Epub 2022 Jul 5. PMID: 35830552.
8. Dinney CP, Greenberg RE, Steinberg GD. Intravesical valrubicin in patients with bladder carcinoma in situ and contraindication to or failure after bacillus Calmette-Guérin. Urol Oncol. 2013 Nov;31(8):1635-42. doi: 10.1016/j.urolonc.2012.04.010. Epub 2012 May 9. PMID: 22575238.
9. EAU Guidelines on Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer.
10. VALSTAR® (Valrubicin) Prescribing Information. Endo Pharmaceuticals Inc. Revised 2011.
11. U.S. Food and Drug Administration. *Medical Review: Valrubicin (Valstar®) NDA 20-892.* Center for Drug Evaluation and Research.
12. Chang SS, Boorjian SA, Chou R, Clark PE, Daneshmand S, Konety BR, et al. Diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer: AUA/SUO Guideline. *J Urol.* 2024.

SİSPLATİN

Lamia ŞEKER CAN [1]

MOLEKÜL

Sisplatin ((SP-4-2)-diamminedichloridoplatinum(II)) (1), modern onkoloji pratiğinde çığır açan platin bazlı kemoterapötik ajanlardan biridir. Kimyasal olarak cis-diamminedichloroplatinum(II) (CAS No. 15663-27-1; $Cl_2H_6N_2Pt$) olarak tanımlanan bu bileşik, kare düzlemsel geometriye sahip, düşük molekül ağırlıklı bir platin koordinasyon kompleksidir. Oda sıcaklığında kristal toz formunda bulunan sisplatin, suda sınırlı çözünürlük gösterirken bazı organik çözücülerde daha iyi çözünür. Normal koşullarda stabil olmakla birlikte, zamanla inaktif trans-izomerine dönüşebilir. (2-4)

Sisplatin ilk kez 1844 yılında M. Peyrone tarafından sentezlenmiş, kimyasal yapısı ise 1893'te Alfred Werner tarafından tanımlanmıştır. Bununla birlikte, klinik önemi 1960'lı yıllarda Rosenberg ve arkadaşlarının platin elektrotlarla yürüttükleri deneysel çalışmalarda hücre bölünmesini inhibe eden etkisini göstermeleriyle anlaşılmıştır. Bu gözlemler sonucunda antitümör etkiden sorumlu bileşiğin sisplatin olduğunun ortaya konması, platin ve diğer metal koordinasyon komplekslerinin kanser tedavisindeki potansiyeline yönelik ilgiyi önemli ölçüde artırmıştır.(4)

1970'li yıllardan itibaren özellikle testis kanseri tedavisinde sağkalımı belirgin biçimde artırmasıyla klinik kullanıma giren sisplatin, günümüzde testis, akciğer, baş-boyun, mesane, over ve çeşitli gastrointestinal sistem maligniteleri başta olmak üzere küratif ve palyatif tedavi yaklaşımlarının temel ajanlarından biri olmaya devam etmektedir.(5)

ETKİ MEKANİZMASI

Sisplatin hücre içine alındıktan sonra düşük klor konsantrasyonuna sahip intraselüler ortamda akuasyon reaksiyonuna uğrayarak aktif forma dönüşür. Bu reaktif sisplatin türevleri, DNA'daki guanin bazlarının N7 pozisyonlarıyla kovalent bağlar oluşturarak intra- ve interstrand DNA çapraz bağlanmalarına yol açar.[6] Interstrand çapraz bağlanmalar, DNA'nın çift sarmal yapısını oluşturan iki ipliğin birbirine kimyasal olarak bağlanması sonucu bu ipliklerin ayrılmasını engeller ve replikasyon ile transkripsiyonun durmasına neden olur. Bu yapısal DNA hasarı hücre döngüsünün arrestine yol açar; hasarın onarılamadığı durumlarda hücresel stres yanıtları aktive edilir ve p53-bağımlı ya da p53-bağımsız yolaklar üzerinden apoptoz indüklenir. Sisplatinin sitotoksik etkisi yalnızca DNA hasarıyla sınırlı olmayıp, mitokondriyal disfonksiyon ve reaktif oksijen türlerinin artışı gibi ek mekanizmalarla da güçlenmektedir.(7-9)

SİSPLATİN İLE İLGİLİ KLİNİK ÇALIŞMALAR

Sisplatinin onkoloji pratiğinde merkezi bir konuma yerleşmesi, farklı solid tümörlerde yürütülen faz III klinik çalışmalar ve metaanalizler ile ortaya konmuştur. Bu çalışmaların sonuçları, sisplatin içeren rejimlerin küratif ve multimodal tedavi stratejilerinin temel bileşenlerinden biri haline gelmesine olanak sağlamıştır (Tablo 1).

[1] Uzm. Dr., Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Medikal Onkoloji BD., lamia.seker1@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-3838-1753

DOI: 10.37609/akya.4400.c21659

olup, gabapentin ve pregabalin için rutin kullanım yapılamamaktadır.(71) Bunun yanında fizik tedavi, denge ve yürüme eğitimi, düşme riskini azaltmaya yönelik önlemler ve uygun ayak bakımı, destekleyici tedavinin önemli bileşenleridir. Güncel kanıtlar ışığında nörotoksisiteyi kesin olarak önleyen koruyucu bir farmakolojik ajan bulunmamaktadır; bu nedenle doz planlaması ve düzenli nörolojik değerlendirme en etkili korunma stratejisi olarak kabul edilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Matsusaka S, Nagareda T, Yamasaki H. Does cisplatin (CDDP) function as a modulator of 5-fluorouracil (5-FU) antitumor action? A study based on a clinical trial. *Cancer Chemother Pharmacol*. Apr 2005;55(4):387-392. doi:10.1007/s00280-004-0860-8
2. Cisplatin. *IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum*. May 1981;26:151-64.
3. Goodsell DS. The molecular perspective: Cisplatin. *Stem Cells*. Mar 2006;24(3):514-5. doi:10.1634/stemcells.2006-CSC2
4. Dasari S, Tchounwou PB. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol*. Oct 5 2014;740:364-78. doi:10.1016/j.ejphar.2014.07.025
5. Ghosh S. Cisplatin: The first metal based anticancer drug. *Bioorg Chem*. Jul 2019;88:102925. doi:10.1016/j.bioorg.2019.102925
6. Chabner BA, Longo DL. *Cancer chemotherapy and biotherapy: principles and practice*. Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
7. Wang D, Lippard SJ. Cellular processing of platinum anticancer drugs. *Nat Rev Drug Discov*. Apr 2005;4(4):307-20. doi:10.1038/nrd1691
8. Galluzzi L, Senovilla L, Vitale I, et al. Molecular mechanisms of cisplatin resistance. *Oncogene*. Apr 12 2012;31(15):1869-83. doi:10.1038/onc.2011.384
9. Kelland L. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Nat Rev Cancer*. Aug 2007;7(8):573-84. doi:10.1038/nrc2167
10. Einhorn LH, Donohue JP. Chemotherapy for disseminated testicular cancer. *Urol Clin North Am*. Oct 1977;4(3):407-26.
11. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol*. Apr 1998;16(4):1310-7. doi:10.1200/jco.1998.16.4.1310
12. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med*. Aug 28 2003;349(9):859-66. doi:10.1056/NEJMoa022148
13. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. Jan 22 2004;350(4):351-60. doi:10.1056/NEJMoa031644
14. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. Jul 6 2006;355(1):11-20. doi:10.1056/NEJMoa055531
15. Kreidieh FY, Moukadem HA, El Saghir NS. Overview, prevention and management of chemotherapy extravasation. *World J Clin Oncol*. Feb 10 2016;7(1):87-97. doi:10.5306/wjco.v7.i1.87
16. O'Dwyer PJ, Stevenson JP, Johnson SW. Clinical pharmacokinetics and administration of established platinum drugs. *Drugs*. 2000;59(Suppl 4):19-27.
17. Hep B. MEDICATION GUIDELINES FOR SOLID ORGAN TRANSPLANTS. 2025;
18. Matysiak W, Gustaw-Rothenberg K. Pharmacological profi le and clinical features of cisplatin. *Journal of Pre-Clinical and clinical research*. 2009;3(1)
19. McEvoy GK. *Essentials 2004-2005: AHFS Drug Information*. American Society of Health-System Pharmacists; 2004.
20. Messmann R, Allegra C, Chabner B, Longo D. Cancer ch emotherapy and biotherapy. Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia (PA; 2001.
21. Seng S, Liu Z, Chiu SK, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer treated with Cisplatin: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(35):4416-4426.
22. Moore RA, Adel N, Riedel E, et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(25):3466-3473.
23. Dille MF, Konrad-Martin D, Gallun F, et al. Tinnitus onset rates from chemotherapeutic agents and ototoxic antibiotics: results of a large prospective study. *J Am Acad Audiol*. Jun 2010;21(6):409-17. doi:10.3766/jaaa.21.6.6
24. Frisina RD, Wheeler HE, Fossa SD, et al. Comprehensive Audiometric Analysis of Hearing Impairment and Tinnitus After Cisplatin-Based Chemotherapy in Survivors of Adult-Onset Cancer. *J Clin Oncol*. Aug 10 2016;34(23):2712-20. doi:10.1200/jco.2016.66.8822
25. Tan WJT, Vlajkovic SM. Molecular Characteristics of Cisplatin-Induced Ototoxicity and Therapeutic Interventions. *Int J Mol Sci*. Nov 20 2023;24(22)doi:10.3390/ijms242216545
26. Bertolini P, Lassalle M, Mercier G, et al. Platinum Compound-Related Ototoxicity in Children: Long-Term Follow-Up Reveals Continuous Worsening of Hearing Loss. *J Pediatr Hematol Oncol*. Oct 2004;26(10):649-655. doi:10.1097/01.mph.0000141348.62532.73
27. Tang Q, Wang X, Jin H, et al. Cisplatin-induced ototoxicity: Updates on molecular mechanisms and otoprotective strategies. *Eur J Pharm Biopharm*. Jun 2021;163:60-71. doi:10.1016/j.ejpb.2021.03.008
28. Wright CG, Schaefer SD. Inner ear histopathology in patients treated with cis-platinum. *Laryngoscope*. Dec 1982;92(12):1408-13. doi:10.1288/00005537-198212000-00013
29. Pasquariello KZ, Dey JM, Sprowl JA. Current Understanding of Membrane Transporters as Regulators or Targets for Cisplatin-Induced Hearing Loss. *Mol Pharmacol*. Oct 2021;100(4):348-355. doi:10.1124/molpharm.121.000274
30. Breglio AM, Rusheen AE, Shide ED, et al. Cisplatin is retained in the cochlea indefinitely following chemotherapy. *Nat Commun*. Nov 21 2017;8(1):1654. doi:10.1038/s41467-017-01837-1
31. Kopelman J, Budnick AS, Sessions RB, Kramer MB, Wong GY. Ototoxicity of high-dose cisplatin by bolus administration in patients with advanced cancers and normal hearing. *Laryngoscope*. Aug 1988;98(8 Pt 1):858-64. doi:10.1288/00005537-198808000-00014
32. Noszek L, Budai B, Prekopp P, et al. Early ototoxic changes in patients with germ cell tumor after first cycle of cisplatin-based therapy. *Laryngoscope*. Aug 2017;127(8):E277-e282. doi:10.1002/lary.26325
33. Moke DJ, Luo C, Millstein J, et al. Prevalence and risk factors for cisplatin-induced hearing loss in children, adolescents, and young adults: a multi-institutional North American cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. Apr 2021;5(4):274-

283. doi:10.1016/s2352-4642(21)00020-1
34. Pussegoda K, Ross CJ, Visscher H, et al. Replication of TPMT and ABCC3 genetic variants highly associated with cisplatin-induced hearing loss in children. *Clin Pharmacol Ther*. Aug 2013;94(2):243-51. doi:10.1038/clpt.2013.80
35. Erratum yerine aynı çalışmanın orijinal makalesi kaynak gösterilmelidir: Cohen-Cutler S, Wong K, Mena V, et al. Hearing Loss Risk in Pediatric Patients Treated with Cranial Irradiation and Cisplatin-Based Chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021;110(5):1488-1495.
36. Wei M, Yuan X. Cisplatin-induced Ototoxicity in Children With Solid Tumor. *J Pediatr Hematol Oncol*. Mar 2019;41(2):e97-e100. doi:10.1097/mph.0000000000001282
37. Rybak LP, Whitworth CA. Ototoxicity: therapeutic opportunities. *Drug Discov Today*. Oct 1 2005;10(19):1313-21. doi:10.1016/s1359-6446(05)03552-x
38. Rybak LP, Mukherjea D, Ramkumar V. Mechanisms of Cisplatin-Induced Ototoxicity and Prevention. *Semin Hear*. May 2019;40(2):197-204. doi:10.1055/s-0039-1684048
39. Jakubowicz J, Blecharz P, Skotnicki P, Reinfuss M, Walasek T, Luczynska E. Toxicity of concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2014;35(4):393-9.
40. Wood PA, Hrushesky WJ. Cisplatin-associated anemia: an erythropoietin deficiency syndrome. *J Clin Invest*. Apr 1995;95(4):1650-9. doi:10.1172/jci117840
41. Busti F, Marchi G, Ugolini S, Castagna A, Girelli D. Anemia and Iron Deficiency in Cancer Patients: Role of Iron Replacement Therapy. *Pharmaceuticals (Basel)*. Sep 30 2018;11(4) doi:10.3390/ph11040094
42. Kehoe S, Redman C, Varma R, et al. Single agent high-dose cisplatin (200 mg m-2) treatment in ovarian carcinoma. *Br J Cancer*. Oct 1992;66(4):717-9. doi:10.1038/bjc.1992.344
43. Palmer MC, Shepert E, Schepansky A, MacLean GD. Novel, dose intensive, single-agent cisplatin in the first-line management of advanced stage ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. Nov 1992;2(6):301-6. doi:10.1046/j.1525-1438.1992.02060301.x
44. Kuter DJ. Managing thrombocytopenia associated with cancer chemotherapy. *Oncology (Williston Park)*. Apr 2015;29(4):282-94.
45. Tchounwou PB, Dasari S, Noubissi FK, Ray P, Kumar S. Advances in Our Understanding of the Molecular Mechanisms of Action of Cisplatin in Cancer Therapy. *J Exp Pharmacol*. 2021;13:303-328. doi:10.2147/jep.S267383
46. Fornari C, Oplustil O'Connor L, Pin C, et al. Quantifying Drug-Induced Bone Marrow Toxicity Using a Novel Haematopoiesis Systems Pharmacology Model. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. Nov 2019;8(11):858-868. doi:10.1002/psp4.12459
47. Weiss DJ. Leukocyte response to toxic injury. *Toxicol Pathol*. 1993;21(2):135-40. doi:10.1177/019262339302100204
48. Matsui K, Masuda N, Uchida Y, et al. Determinants of myelosuppression in the treatment of non-small cell lung cancer with cisplatin-containing chemotherapy. *Jpn J Cancer Res*. Jul 1996;87(7):781-6. doi:10.1111/j.1349-7006.1996.tb00292.x
49. Pivot X, Guardiola E, Etienne M, et al. An analysis of potential factors allowing an individual prediction of cisplatin-induced anaemia. *Eur J Cancer*. May 2000;36(7):852-7. doi:10.1016/s0959-8049(00)00010-1
50. Crawford J, Caserta C, Roila F. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. *Ann Oncol*. May 2010;21 Suppl 5:v248-51. doi:10.1093/annonc/mdq195
51. Aapro M, Beguin Y, Bokemeyer C, et al. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. Oct 1 2018;29(Suppl 4):iv271. doi:10.1093/annonc/mdy323
52. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. Feb 15 2011;52(4):e56-93. doi:10.1093/cid/cir073
53. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. Sep 2016;27(suppl 5):v111-v118. doi:10.1093/annonc/mdw325
54. Herrstedt J, Celio L, Hesketh PJ, et al. 2023 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: prevention of nausea and vomiting following high-emetic-risk antineoplastic agents. *Support Care Cancer*. Dec 21 2023;32(1):47. doi:10.1007/s00520-023-08221-4
55. Martin M. The severity and pattern of emesis following different cytotoxic agents. *Oncology*. Jun 1996;53 Suppl 1:26-31. doi:10.1159/000227637
56. Gupta K, Walton R, Kataria SP. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: Pathogenesis, Recommendations, and New Trends. *Cancer Treat Res Commun*. 2021;26:100278. doi:10.1016/j.ctarc.2020.100278
57. Tsuji D, Suzuki K, Kawasaki Y, et al. Risk factors associated with chemotherapy-induced nausea and vomiting in the triplet antiemetic regimen including palonosetron or granisetron for cisplatin-based chemotherapy: analysis of a randomized, double-blind controlled trial. *Support Care Cancer*. Mar 2019;27(3):1139-1147. doi:10.1007/s00520-018-4403-y
58. Jordan NS, Schauer PK, Schauer A, et al. The effect of administration rate on cisplatin-induced emesis. *J Clin Oncol*. Apr 1985;3(4):559-61. doi:10.1200/jco.1985.3.4.559
59. Kottschade L, Novotny P, Lyss A, Mazurczak M, Loprinzi C, Barton D. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: incidence and characteristics of persistent symptoms and future directions NCCTG N08C3 (Alliance). *Support Care Cancer*. Jun 2016;24(6):2661-7. doi:10.1007/s00520-016-3080-y
60. Hesketh P. Management of cisplatin-induced delayed emesis. *Oncology*. Jun 1996;53 Suppl 1:73-7. doi:10.1159/000227644
61. Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med*. Jun 5 2008;358(23):2482-94. doi:10.1056/NEJMra0706547
62. Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy-and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Annals of Oncology*. 2016;27:v119-v133.
63. Jordan K, Jahn F, Aapro M. Recent developments in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a comprehensive review. *Annals of Oncology*. 2015;26(6):1081-1090.
64. Kennedy SKF, Goodall S, Lee SF, et al. 2020 ASCO, 2023 NCCN, 2023 MASCC/ESMO, and 2019 CCO: a comparison of antiemetic guidelines for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients. *Support Care Cancer*. Apr 10 2024;32(5):280. doi:10.1007/s00520-024-08462-x
65. Santos N, Ferreira RS, Santos ACD. Overview of cisplatin-induced neurotoxicity and ototoxicity, and the protective agents. *Food Chem Toxicol*. Feb 2020;136:111079. doi:10.1016/j.fct.2019.111079
66. von Schlippe M, Fowler CJ, Harland SJ. Cisplatin neurotoxicity in the treatment of metastatic germ cell tumour: time course and prognosis. *Br J Cancer*. Sep 14 2001;85(6):823-6. doi:10.1054/bjoc.2001.2006
67. Albany C, Dockter T, Wolfe E, et al. Cisplatin-associated

neuropathy characteristics compared with those associated with other neurotoxic chemotherapy agents (Alliance A151724). *Support Care Cancer*. Feb 2021;29(2):833-840. doi:10.1007/s00520-020-05543-5

68. Staff NP, Grisold A, Grisold W, Windebank AJ. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A current review. *Ann Neurol*. Jun 2017;81(6):772-781. doi:10.1002/ana.24951
69. Molassiotis A, Cheng HL, Leung KT, et al. Risk factors for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients receiving taxane- and platinum-based chemotherapy. *Brain Behav*. Jun 2019;9(6):e01312. doi:10.1002/brb3.1312
70. Burgess J, Ferdousi M, Gosal D, et al. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Pathomechanisms and Treatment. *Oncol Ther*. Dec 2021;9(2):385-450. doi:10.1007/s40487-021-00168-y
71. Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, et al. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. Oct 1 2020;38(28):3325-3348. doi:10.1200/jco.20.01399

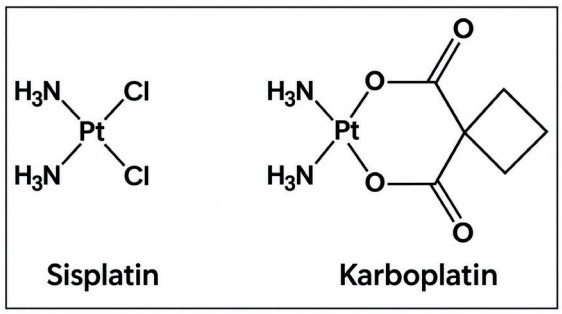
KARBOPLATİN

Çağla EYÜPLER AKMERCAN [1]

MOLEKÜL (KISA BİLGİ-TANIMLAMA)

1961 yılında Dr. Barnett Rosenberg, elektromanyetik radyasyonun bakteri büyümesi üzerine etkilerini araştırdığı esnada tesadüfen platin bileşiklerinin anti-tümör etkisini bulmuştur.(1) Platin kompleksleri +2 ya da +4 oksidasyon halinde bulunurlar bu da platin atomunu çevreleyen ligandların stereokimyasını belirler. Platin bileşikleri, taşıyıcı grup olan amin ligandlarının kararlı olduğu kare-düzlemsel bir geometri sergilerler. Polar ligandlar (ayrılan gruplar) kolayca yer değiştirerek DNA üzerindeki hidrofilik bölgeler de dahil olacak şekilde yüklü makromoleküllere reaktivite gösterirler.(2) Sisplatinin klorür ayrılma gruplarının modifikasyonu ile farklı farmakokinetik, toksisite ve DNA ya karşı reaktivite içeren bileşikler ortaya çıkarken taşıyıcı ligandlarının modifikasyonu ortaya çıkan bileşiğin farklı anti-tümör etkinliğe sahip olmasını sağlamaktadır. Karboplatin, sisplatinle aynı amin taşıyıcı ligandlara sahiptir.

Harrap ve Calvert, sisplatinin iki klorürlü ligandı yerine bir siklobüt andikarboksilat parçasının konulması ile böbrek toksisitesinin azaldığını keşfetmişlerdir.(3) Bu gözlem daha az nefrotoksik ve daha stabil bir molekül olan karboplatinin kliniğine girmesi ile sonuçlanmıştır. Bu molekülün doz kısıtlayan etkisi ise kemik iliği toksisitesi olarak görülmüştür. Etkili dozlarda karboplatinin sisplatinden daha az bulantı, kusma, nefrotoksisiste, ototoksisite ve nörotoksisiste oluşturması klinikte kullanımını artırmıştır. Ayrıca miyelosupresyonun farmokokinetik ilişkili olması nedeni ile renal fonksiyonları hesaba katan bir dozlama ile daha öngörülebilir hale getirilebileceği gösterilmiştir. Şekil 1 de sisplatin ve karboplatinin yapıları gösterilmiştir.



Şekil 1. *Sisplatin ve Karboplatin moleküler yapıları*

ETKİ MEKANİZMASI

Platin bileşikleri için terapötik hedef DNA olarak bilinmektedir ancak platin ajanlarının bu hedefe ulaşması ve hücre ölümünün gerçekleşmesi için birden çok basamak gereklidir.

Hücre Girişi

Sisplatin polar yapılı olduğundan hücreye girişi basit difüzyon ve taşıyıcı aracılı mekanizmalarla olur iken; karboplatin ve oksaliplatinin hücreye girişine bakır

[1] Dr. , Göztepe Profesör Doktor Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, cagla.eyupler@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-2612-9526

DOI: 10.37609/akya.4400.c21660

latinle hipersensitivite gelişmişse, çapraz reaksiyon riski nedeni ile diğer ajanlara geçilemiyor ve alternatif ajanlar platin kadar etkili değil ise yapılacak şey desensitizasyon olmalıdır.(36)

Myelosüpresyon geliştiğinde doz redüksiyonu yapılması, trombositopeniye bağlı kanamalarda ve anemi durumunda replasman yapılması, nötropeniye bağlı enfeksiyon gelişmesi halinde antibiyotik tedavisi uygulanması önerilmektedir.

Bulantı ve kusmanın görülme sıklığı ve şiddeti, profilaktik antiemetiklerin kullanımıyla azaltılabilir. Karboplatinin 24 saatlik sürekli intravenöz infüzyon şeklinde verilmesi veya 5 ardışık gün boyunca bölünmüş dozlarda uygulanmasının, bulantı ve kusma insidansını azalttığına dair bazı kanıtlar mevcuttur. Ayrıca hastalara nefrotoksik ajanlarla eş zamanlı karboplatin verilmemesi, yeterli hidrasyon sağlanması ve böbrek fonksiyon testlerinin yakın takibi semptomlar açısından hastayla ve yakınları ile iş birliği, nörotoksisite semptomlarının anlatılması ve düzenli olarak sorgulanması, gelişmesi halinde nöroloji konsültasyonu ile hasarın ortaya konulması öneriler arasındadır.

KAYNAKLAR

1. Rosenberg B. Fundamental studies with cisplatin. Cancer 1985;55(10): 2303–l2306.
2. Roberts JJ, Thomson AJ. The mechanism of action of antitumor platinum compounds. Prog Nucleic Acid Res Mol Biol 1979;22:71–133.
3. Harrap KR. Preclinical studies identifying carboplatin as a viable cisplatin alternative. Cancer Treat Rev 1985;12(Suppl A):21–33.
4. Hall MD, Okabe M, Shen DW, et al. The role of cellular accumulation in determining sensitivity to platinum-based chemotherapy. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2008;48:495–535.
5. Larson CA, Blair BG, Safaei R, et al. The role of the mammalian copper transporter 1 in the cellular accumulation of platinum-based drugs. Mol Pharmacol 2009;75(2):324–330. 27. Planells-Cases R, Lutter D, Guyad.
6. Planells-Cases R, Lutter D, Guyader C, et al. Subunit composition of VRAC channels determines substrate specificity ve cellular resistance to Pt-based anti-cancer drugs. EMBO J 2015;34(24):2993–3008.
7. Lippard SJ. New chemistry of an old molecule: cis-[Pt(NH3)2Cl2]. Science 1982;218(4577):1075–1082.
8. Martin LP, Hamilton TC, Schilder RJ. Platinum resistance: the role of DNA repair pathways. Clin Cancer Res 2008;14(5):1291–1295.
9. Chaney SG, Campbell SL, Bassett E, et al. Recognition ve processing of cisplatin- ve oxaliplatin-DNA adducts. Crit Rev Oncol Hematol 2005;53(1):3– 11.
10. Kiss RC, Xia F, Acklin S. Targeting DNA damage response ve repair to enhance therapeutic index in cisplatin-based cancer treatment. Int J Mol Sci 2021;22(15):8199.
11. Vekris A, Meynard D, Haaz MC, et al. Molecular determinants of the cytotox- icity of platinum compounds: the contribution of in silico research. Cancer Res 2004;64(1):356–362.
12. Elferink F, van der Vijgh WJ, Klein I, et al. Pharmacokinetics of carboplatin after i.v. administration. Cancer Treat Rep 1987;71(12):1231–1237.
13. Egorin MJ, Van Echo DA, Tipping SJ, et al. Pharmacokinetics ve dos- age reduction of cis-diammine(1,1-cyclobutanedicarboxylato)platinum in patients with impaired renal function. Cancer Res 1984;44(11):5432–5438.
14. Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, et al. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. J Clin Oncol 1989;7(11):1748–1756.
15. Jodrell DI, Egorin MJ, Canetta RM, et al. Relationships between carboplatin exposure ve tumor response ve toxicity in patients with ovarian cancer. J Clin Oncol 1992;10(4):520–528.
16. du Bois A, Lück HJ, Meier W, Adams HP, Möbus V, Costa S, Bauknecht T, Richter B, Warm M, Schröder W, Olbricht S, Nitz U, Jackisch C, Emons G, Wagner U, Kuhn W, Pfisterer J; Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group. A randomi.
17. Pfisterer J, Plante M, Vergote I, du Bois A, Hirte H, Lacave AJ, Wagner U, Stähle A, Stuart G, Kimmig R, Olbricht S, Le T, Emerich J, Kuhn W, Bentley J, Jackisch C, Lück HJ, Rochon J, Zimmermann AH, Eisenhauer E; AGO-OVAR; NCIC CTG; EORTC GCG. Gemcitabine.
18. Gladieff L, Ferrero A, De Rauglaudre G, Brown C, Vasey P, Reinthaller A, Pujade-Lauraine E, Reed N, Lorusso D, Siena S, Helland H, Elit L, Mahner S. Carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in partially platinum-se.
19. Yu KD, Ye FG, He M, Fan L, Ma D, Mo M, Wu J, Liu GY, Di GH, Zeng XH, He PQ, Wu KJ, Hou YF, Wang J, Wang C, Zhuang ZG, Song CG, Lin XY, Toss A, Ricci F, Shen ZZ, Shao ZM. Effect of Adjuvant Paclitaxel and Carboplatin on Survival in Women With Triple-Negati.
20. Martin M, Press M, Ph D, Mackey J, Glaspy J, Chan A, et al. new england journal. 2011;1273–83.
21. Oliver RT, Mead GM, Rustin GJ, Joffe JK, Aass N, Coleman R, Gabe R, Pollock P, Stenning SP. Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for stage I seminoma: mature results on relapse and contralateral testis cancer rates in MRC TE19/EORTC 30982 s.
22. Manuscript A. Dalton Transactions. 2018;
23. Koeller JM, Trump DL, Tutsch KD, Earhart RH, Davis TE, Tormey DC. Phase I clinical trial and pharmacokinetics of carboplatin (NSC 241240) by single monthly 30-minute infusion. Cancer. 1986;57(2):222-225.
24. Kuter DJ. Managing thrombocytopenia associated with cancer chemotherapy. Oncology (Williston Park). 2015;29(4):282-294.
25. Caiado J, Castells M. Presentation and diagnosis of hypersensitivity to platinum drugs. Curr Allergy Asthma Rep. 2015;15(4):15. doi:10.1007/s11882-015-0515-3 [PubMed 26130472].
26. Makrilia N, Syrigou E, Kaklamanos I, Manolopoulos L, Saif MW. Hypersensitivity reactions associated with platinum antineoplastic agents: a systematic review. Met Based Drugs. 2010;2010:207084. doi:10.1155/2010/207084 [PubMed 20886011].
27. Sun T, Li L. A cohort study of hypersensitivity reaction in patients with epithelial ovarian cancer treated with carboplatin. Int J Gynecol Cancer. 2019;29(3):566-571. doi:10.1136/ijgc-2018-000072 [PubMed 30833442].
28. Gupta K, Walton R, Kataria SP. Chemotherapy-induced na-

usea and vomiting: Pathogenesis, recommendations, and new trends. Cancer Treat Res Commun. 2021;26:100278. doi:10.1016/j.ctarc.2020.100278 [PubMed 33360668].
29. Kröning R, Katz D, Lichtenstein AK, Nagami GT. Differential effects of cisplatin in proximal and distal renal tubule epithelial cell lines. Br J Cancer. 1999;79(2):293-299. doi:10.1038/sj.bjc.6690047 [PubMed 9888471].
30. Sleijfer DT, Smit EF, Meijer S, Mulder NH, Postmus PE. Acute and cumulative effects of carboplatin on renal function. Br J Cancer. 1989;60(1):116-120. doi:10.1038/bjc.1989.233 [PubMed 2679841].
31. Starobova H, Vetter I. Pathophysiology of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. Front Mol Neurosci. 2017;10:174. doi:10.3389/fnmol.2017.00174 [PubMed 28620280].
32. Jing Y, Lv HY, Feng SW. The trend of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity in ovarian cancer survivors and its impacts on daily life during and one year after treatment. Eur J Gynaecol Oncol. 2016;37(5):696-699. [PubMed 29787013].
33. Knight KR, Kraemer DF, Winter C, Neuwelt EA. Early changes in auditory function as a result of platinum chemotherapy: use of extended high-frequency audiometry and evoked distortion product otoacoustic emissions. J Clin Oncol. 2007;25(10):1190-1195. doi:1.
34. Rybak LP. Neurochemistry of the peripheral and central auditory system after ototoxic drug exposure: implications for tinnitus. Int Tinnitus J. 2005;11(1):23-30. [PubMed 16419684].
35. Australian Injectible Drugs Handbook, Society of Hospital Pharmacists of Australia, Melbourne, 7th Edition edn., 2017.
36. Study O. Toxicity management and efficacy of carboplatin desensitization therapy for recurrent epithelial ovarian carcinoma. 2022;0(10).

OKSALİPLATİN

Ezel GEDİK [1]

MOLEKÜL

Oksaliplatin, platin temelli kemoterapötikler arasında üçüncü kuşak ajan olarak kabul edilen ve platin(II) koordinasyon kompleksleri sınıfına dahil bir antineoplastik bileşiktir (1–3). Önceki kuşak platin türevlerinden yalnızca terapötik etkinliği açısından değil, özgün ligand mimarisi ve belirgin stereokimyasal organizasyonu nedeniyle de ayrılır. Bu yapısal özelliklerin ilacın biyolojik hedeflerle etkileşimini ve klinik davranışını belirleyen temel faktörler olduğu kabul edilmektedir (3–5).

Molekülün kimyasal formülü $C_8H_{14}N_2O_4Pt$ olup moleküler ağırlığı yaklaşık 397 g/mol'dür (1,2). Klinik terminolojide cis-((1R,2R)-1,2-diaminosikloheksan-N,N')(oksalato-O,O')platin(II) şeklinde adlandırılır. Bu adlandırma, platin merkezinin +2 oksidasyon basamağında bulunduğunu, taşıyıcı ligandın 1,2-diaminosikloheksan (DACH), ayrılan grubun ise oksalat olduğunu ifade eder (1). Molekülün merkezinde yer alan platin atomu iki bidentat ligand tarafından koordine edilerek dört koordinasyon noktasına ulaşır ve karakteristik kare düzlemsel geometri oluşturur (4,5). Platin(II) komplekslerine özgü bu geometri yalnızca morfolojik bir özellik olmayıp ligand değişim reaksiyonlarının kinetiğini ve biyolojik ortamda reaktivite profilini belirleyen temel unsurdur (4–6). Aynı zamanda çözünürlük davranışı, protein bağlanma eğilimi ve farmasötik stabilite üzerinde de belirleyici rol oynar (2,7).

Oksaliplatini diğer platin ajanlarından ayıran başlıca özellik taşıyıcı ligand olarak DACH içermesidir (4,5). Sikloheksan halkası taşıyan bu hacimli ve rijit diamino bileşik platin atomuna iki azot üzerinden bağlanarak molekülün üç boyutlu konfigürasyonunu belirler; klinikte biyolojik aktiviteden sorumlu form (1R,2R) stereoizomeridir (1,4). DACH ligandının hacimli yapısı ligand değişim dinamiklerini sınırlar ve oluşan DNA adduktlarının uzaysal konformasyonunu klasik ammin ligandlı platin komplekslerinden farklılaştırır. Bu durum oksaliplatinin özgün biyolojik etkilerinin temelini oluşturur (3,5,8).

Molekülün ikinci ana bileşeni olan oksalat ligandı, platin atomuna iki oksijen üzerinden bağlanan bidentat bir dikarboksilat olup ayrılan grup görevini üstlenir (1,4). Bidentat ayrılan grup içeren platin komplekslerinde aquasyon reaksiyonlarının daha yavaş gerçekleştiği gösterilmiştir; bu nedenle oksaliplatin sulu ortamda daha stabil kalır ve hücre içine girdikten sonra kontrollü biçimde aktif platin türlerine dönüşür (6,8). Klinik uygulamada klorür içeren çözeltilerle seyreltilmemesi gerekliliği de bu kimyasal özellik ile ilişkilidir (2).

Oksaliplatin belirgin stereokimyasal özelliklere sahiptir ve DACH halkasının konfigürasyonu makromoleküllerle etkileşim geometrisini doğrudan etkiler (4,5). Bu nedenle klinik preparatlar tek stereoizomerik formda hazırlanır ve farmakodinamik etkinliğin öngörülebilirliği sağlanır (1,2). Fizikokimyasal açıdan oksaliplatin beyaz-açık sarı renkli kristalin bir toz olup suda sınırlı çözünürlük gösterir (2). Konsantre çözeltilerin ışığa duyarlı olması nedeniyle uygulama sırasında ışık koruması gereklidir (2).

[1] Uzm.Dr., Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD., dregedik@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-2612-9526

DOI: 10.37609/akya.4400.c21661

KAYNAKLAR

1. Graham MA, Lockwood GF, Greenslade D, et al. Clinical pharmacokinetics of oxaliplatin. *Clin Cancer Res.*2000;6:1205–1218.
2. Eloxatin® (oxaliplatin) Summary of Product Characteristics. Sanofi-Aventis / EMA.
3. Kelland L. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2007;7:573–584.
4. Wheate NJ, Walker S, Craig GE, Oun R. Platinum anticancer drugs in clinical use. *Dalton Trans.* 2010;39:8113–8127.
5. Chaney SG, Campbell SL, Bassett E, Wu Y. Recognition of platinum-DNA adducts. *Crit Rev Oncol Hematol.*2005;53:3–11.
6. Jamieson ER, Lippard SJ. Structure and processing of platinum DNA adducts. *Chem Rev.* 1999;99:2467–2498.
7. Desoize B, Madoulet C. Platinum compounds in cancer therapy. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2002;42:317–325.
8. Raymond E, Faivre S, Woynarowski JM, Chaney SG. Oxaliplatin mechanism of action. *Semin Oncol.* 1998;25(Suppl 5):4–12.
9. Gamelin E, Boisdron-Celle M. Pharmacokinetics of oxaliplatin. *Clin Colorectal Cancer.* 2001;1:S16–S25.
10. Ishida S, Lee J, Thiele DJ, Herskowitz I. Ctr1 mediated uptake of cisplatin. *PNAS.* 2002;99:14298–14302.
11. Yokoo S, Yonezawa A, Masuda S, et al. OCT transporters and platinum uptake. *Biochem Pharmacol.* 2007;74:477–487.
12. Wang D, Lippard SJ. Cellular processing of platinum drugs. *Nat Rev Drug Discov.* 2005;4:307–320.
13. Fink D, Nebel S, Aebi S, et al. Mismatch repair and platinum resistance. *Cancer Res.* 1996;56:4881–4886.
14. Roos WP, Kaina B. DNA damage induced apoptosis. *Trends Mol Med.* 2006;12:440–450.
15. Bruno PM, Liu Y, Park GY, et al. Ribosome biogenesis stress by platinum agents. *Nat Med.* 2017;23:461–471.
16. Obeid M, Tesniere A, Ghiringhelli F, et al. Calreticulin exposure and immunogenic cell death. *Nat Med.* 2007;13:54–61.
17. Tesniere A, Schlemmer F, Boige V, et al. Immunogenic death induced by oxaliplatin. *Cancer Res.* 2010;70:931–939.
18. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. MOSAIC trial. *N Engl J Med.* 2004;350:2343–2351.
19. André T, Boni C, Navarro M, et al. MOSAIC 10-year update. *J Clin Oncol.* 2015;33:4176–4187.
20. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, et al. IDEA collaboration. *N Engl J Med.* 2018;378:1177–1188.
21. (numara kullanılmadı – bilinçli boş bırakıldı)
22. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. CRYSTAL trial. *N Engl J Med.* 2009;360:1408–1417.
23. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab metastatic CRC. *N Engl J Med.* 2004;350:2335–2342.
24. Sobrero AF, Andre T, Meyerhardt JA, et al. IDEA interpretation. *J Clin Oncol.* 2020;38:4007–4017.
25. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al. NSABP C-07. *J Clin Oncol.* 2007;25:2198–2204.
26. Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, et al. NSABP long-term results. *J Clin Oncol.* 2011;29:3768–3774.
27. Tournigand C, André T, Achille E, et al. GERCOR sequencing study. *J Clin Oncol.* 2004;22:229–237.
28. Tournigand C, Cervantes A, Figer A, et al. OPTIMOX1. *J Clin Oncol.* 2006;24:394–400.
29. Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. NO16966 XELOX vs FOLFOX. *J Clin Oncol.* 2008;26:2006–2012.
30. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. NO16966 + bevacizumab. *J Clin Oncol.* 2008;26:2013–2019.
31. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. E3200 study. *J Clin Oncol.* 2007;25:1539–1544.
32. Rödel C, Graeven U, Fietkau R, et al. CAO/ARO/AIO-04. *Lancet Oncol.* 2015;16:979–989.
33. Aschele C, Cionini L, Lonardi S, et al. STAR-01. *J Clin Oncol.* 2011;29:2773–2780.
34. Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. ACCORD-12. *J Clin Oncol.* 2010;28:1638–1644.
35. Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, et al. PRODIGE-23. *Lancet Oncol.* 2021;22:702–715.
36. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. REAL-2 gastric cancer study. *N Engl J Med.* 2008;358:36–46.
37. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX metastatic pancreas. *N Engl J Med.* 2011;364:1817–1825.
38. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. Adjuvant mFOLFIRINOX pancreas. *N Engl J Med.* 2018;379:2395–2406.
39. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al. BEACON BRAF colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2019;381:1632–1643.
40. Argyriou AA, Polychronopoulos P, Iconomou G, Chroni E, Kalofonos HP. A review on oxaliplatin-induced peripheral nerve damage. *Cancer Treat Rev.* 2008;34:368-377.
41. Park SB, Goldstein D, Krishnan AV, Lin CS, Friedlander ML, Cassidy J, Kiernan MC. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a critical analysis. *CA Cancer J Clin.* 2013;63:419-437.
42. Cavaletti G, Marmiroli P. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *Nat Rev Neurol.* 2010;6:657-666.
43. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2004;15:460-466.
44. Grolleau F, Gamelin L, Boisdron-Celle M, et al. A possible explanation for neurotoxicity of oxaliplatin: involvement of voltage-gated sodium channels. *J Neurophysiol.* 2001;85:2293-2297.
45. Nassini R, Gees M, Harrison S, et al. Oxaliplatin causes cold-evoked pain through TRPM8/TRPA1 activation. *Pain.* 2011;152:1621-1631.
46. Loprinzi CL, Reeves BN, Dakhil SR, et al. Natural history of chemotherapy-induced peripheral sensory neuropathy among cancer survivors. *J Clin Oncol.* 2011;29:421-427.
47. Cassidy J, Misset JL. Oxaliplatin-related side effects: characteristics and management. *Semin Oncol.* 2002;29(Suppl 15):11-20.
48. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and sinusoidal injury after resection of colorectal liver metastases. *J Clin Oncol.* 2006;24:2065-2072.
49. Meyer O, Leprêtre S, Rigal-Huguet F, et al. Oxaliplatin-induced immune thrombocytopenia. *Ann Oncol.* 2002;13:1907-1909.
50. Benson AB, Ajani JA, Catalano RB, et al. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. *J Clin Oncol.* 2004;22:2918-2926.
51. Overman MJ, Maru DM, Charnsangavej C, et al. Oxaliplatin-mediated increase in spleen size as a biomarker for hepatic sinusoidal injury. *J Clin Oncol.* 2010;28:2549-2555.
52. Pagani M, Bonadonna P, Senna G, et al. Oxaliplatin-induced hypersensitivity reactions: clinical features and management. *Ann Oncol.* 2008;19:1210-1214.
53. Robert C, Soria JC, Spatz A, et al. Cutaneous side effects of platinum compounds. *Ann Oncol.* 2005;16:1425-1433.
54. Shimura T, Fuse N, Yoshino T, et al. Pulmonary toxicity associated with oxaliplatin-based chemotherapy. *Clin Colorectal Cancer.* 2010;9:191-195.
55. Saif MW, Shah MM, Shah AR. Oxaliplatin-related cardiotoxicity: case series and review. *Clin Colorectal Cancer.* 2009;8:72-75.
56. Hartmann JT, Lipp HP. Toxicity of platinum compounds. *Ex-*

pert Opin Pharmacother. 2003;4:889-901.
57. Taieb S, Trillet-Lenoir V, Rambaud L, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome associated with oxaliplatin. *Ann Oncol.* 2006;17:1450-1452.
58. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Management of chemotherapy toxicity / Colon-Rectal Cancer. (güncel versiyon)
59. André T, Meyerhardt J, Iveson T, et al. Adjuvant oxaliplatin duration and treatment tolerance (IDEA collaboration analysis). *J Clin Oncol.* 2020;38:4007-4017.
60. Crawford J, Caserta C, Roila F; ESMO Guidelines Committee. Management of chemotherapy-induced neutropenia and febrile neutropenia. *Ann Oncol.* 2010;21(Suppl 5):v252-v256.
61. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, et al. Antiemetics: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2020;38:2782-2797.

NEDAPLATİN

Gökhan ŞAHİN [1]

MOLEKÜL

Nedaplatin, sisplatin'in ikinci kuşak bir analoğu olan platin bazlı bir kemoterapi ilacıdır. İlk olarak 1983 yılında Japonya'da Shionogi firması tarafından, sisplatin ile benzer antitümör etkinliği gösterecek ancak onun ciddi toksisitelerini azaltacak bir bileşik olarak geliştirilmiştir (1). Cis-diammin-glikolatoplatinum (254-S) kimyasal adıyla da bilinen nedaplatin, sisplatin ile aynı cis-konfigürasyonda iki amin taşıyıcı ligand içerir ancak klor yerine glikolik asit türevi bir ligand ile beş üyeli bir halkaya sahiptir. Nedaplatin, 1995 yılında Japonya'da onaylanmış ve kullanılmaya başlanmıştır. Nedaplatin preklinik araştırmalarda sisplatin kadar güçlü tümör büyümesini engelleyici etki gösterirken, özellikle nefrotoksisite, ototoksisite ve gastrointestinal yan etkiler açısından daha güvenilir bir profil vaat ettiği için umut verici bulunmuştur (2).

Farmakolojik açıdan nedaplatin, platin türevi alkilleyici ajanlar sınıfına girer. İçerdiği glikolat ligandının varlığı sayesinde sisplatin ve karboplatin ile bazı yapısal benzerlikler paylaşır ancak siklik glikolat halkası, ilacın suda çözünürlüğünü ve kimyasal stabilitesini artırır (3). Bu sayede nedaplatin, fizyolojik koşullarda sisplatinden farklı olarak daha kararlı kalabilir ve infüzyon sırasında daha az reaktif yan ürün oluşturabilir. Nedaplatin'in ticari adı Aqupla olup Japonya ve bazı Asya ülkelerinde baş-boyun, akciğer (küçük hücreli ve küçük hücreli dışı), özofagus, testis, over ve serviks kanseri gibi çeşitli tümörlerin tedavisi için lisanslanmıştır. Bununla birlikte, Batı ülkelerinde kullanımı henüz sınırlıdır ve küresel onay almış bir endikasyonu bulunmamaktadır (4).

ETKİ MEKANİZMASI

Nedaplatin'in etki mekanizması, temel olarak DNA ile kovalent bağlanma ve buna bağlı hücre ölümü indüksiyonuna dayanır. İlaç, dolaşım ve hücre içi ortamda spontan hidrolize uğrayarak aktif platinyum komplekslerine dönüşür. Bu aktif platinyum türleri, hücre içinde öncelikle glutatyon ve benzeri tiyol gruplu proteinlerle etkileşime girerek antioksidan savunmayı zayıflatır ve oksidatif stres düzeyini artırır. Asıl sitotoksik etkisi ise, DNA'daki nükleofilik merkezlere bağlanarak platin-DNA kompleksleri oluşturmasıyla ortaya çıkar. Nedaplatin, sisplatin ile benzer mekanizma ile DNA'nın guanin nükleotidlerinin N7 pozisyonlarına bağlanır ve genellikle intrastrand (aynı iplik içinde bitişik bazlar arasında) ve interstrand (karşıt iplikler arasında) çapraz bağlar meydana getirir. Bu çapraz bağlar, DNA'nın düzgün yapısını bozarak replikasyon ve transkripsiyon aşamalarını duraksatır. Sonuç olarak hücre, ciddi DNA hasarını algılar ve bir dizi stres yanıtı aktive olur (5). DNA hasarına karşı hücresel cevapta, p53 yolu önemli rol oynar. Nedaplatin'in oluşturduğu DNA lezyonları, p53 proteinini stabilize ederek hücre döngüsünün durdurulmasına ve onarım genlerinin transkripsiyonuna yol açar. Eğer hasar onarılabilir düzeyde değilse, p53 aracılığıyla apoptoz programı tetiklenir ve hücre kontrollü biçimde ölür. Ayrıca nedaplatin, DNA hasar yanıtında görev alan ATM/ATR kinazlarını aktive ederek CHK1/CHK2 yolaklarını aracılığıyla hücre döngüsünü kontrol noktalarında durdurur; bu süreç, onarım için zaman tanırken onarılamaz hasar varlığında yine apoptoza giden sinyal yolunu güçlendirir (6).

[1] Arş. Gör. Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji BD., gkhn7sn@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-1478-9383

DOI: 10.37609/akya.4400.c21662

gerektiği öğretilir ve tedavi ekibiyle sürekli iletişim halinde olmaları sağlanır (33).

Sonuç olarak, nedaplatin tedavisi sırasında yan etkilerin proaktif yönetimi, tedavinin başarıyla tamamlanabilmesi için esastır. Doz ayarlamaları, destek tedavileri ve disiplinli yaklaşım sayesinde, nedaplatin'in sağladığı antitümör etkinlikten ödün vermeden yan etkiler en aza indirilebilir. Klinisyenler, her hasta için bireyselleştirilmiş bir toksisite yönetim planı oluşturmalı ve tedavi sürecinde bunu dinamik olarak güncellemelidir. Bu sayede nedaplatin'in avantajlı yönleri maksimize edilirken, istenmeyen etkiler kabul edilebilir düzeyde tutulabilir.

KAYNAKLAR

1. Kameyama, Y., et al., *Nephrotoxicity of a new platinum compound, 254-S, evaluated with rat kidney cortical slices.* Toxicology letters, 1990. **52**(1): p. 15-24.
2. Tang, Q.-N., et al., *Effect of concurrent chemoradiotherapy with nedaplatin vs cisplatin on the long-term outcomes of survival and toxic effects among patients with stage II to IVB nasopharyngeal carcinoma: A 5-year follow-up secondary analysis of a randomized clinical trial.* JAMA network Open, 2021. **4**(12): p. e2138470-e2138470.
3. Aronson, J.K., *Meyler's side effects of drugs 15E: The international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions*. 2014: Newnes.
4. Florea, A.-M. and D. Büsselberg, *Anti-cancer drugs interfere with intracellular calcium signaling.* Neurotoxicology, 2009. **30**(5): p. 803-810.
5. Shimada, M., H. Itamochi, and J. Kigawa, *Nedaplatin: a cisplatin derivative in cancer chemotherapy.* Cancer management and research, 2013: p. 67-76.
6. Ota, K., T. Oguma, and K. Shimamura, *Pharmacokinetics of platinum in cancer patients following intravenous infusion of cis-diammine (glycolato) platinum, 254-S.* Anticancer research, 1994. **14**(3B): p. 1383-1387.
7. Zhu, H., et al., *Nedaplatin-based chemotherapy regimens combined with concurrent radiotherapy as first-line treatment for stage II-III esophageal squamous cell carcinoma.* Oncology Letters, 2019. **17**(1): p. 594-602.
8. Ota, K., et al., *Phase I study of a new platinum complex 254-S, cis-diammine (glycolato)-platinum (II).* Gan to Kagaku ryoho. Cancer & Chemotherapy, 1992. **19**(6): p. 855-861.
9. Kurata, T., et al., *Combination phase I study of nedaplatin and gemcitabine for advanced non-small-cell lung cancer.* British journal of cancer, 2004. **90**(11): p. 2092-2096.
10. Okuda, K., et al., *Phase I study of the combination of nedaplatin and weekly paclitaxel in patients with advanced non-small cell lung cancer.* Cancer chemotherapy and pharmacology, 2008. **61**(5): p. 829-835.
11. Yamaoka, H., et al., *Effect of combination chemotherapy with nedaplatin and 5-FU for head and neck squamous cell carcinoma.* Gan to Kagaku ryoho. Cancer & Chemotherapy, 2001. **28**(9): p. 1245-1249.
12. Zhu, H., et al., *Radiotherapy Combined With Concurrent Nedaplatin-Based Chemotherapy for Stage II–III Esophageal Squamous Cell Carcinoma.* Dose-Response, 2022. **20**(1): p. 15593258221076720.
13. Goto, T., et al., *Single nedaplatin treatment as salvage chemotherapy for platinum/taxane-resistant/refractory epithelial ovarian, tubal and peritoneal cancers.* Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 2010. **36**(4): p. 764-768.
14. Shan, J., et al., *Nedaplatin-versus cisplatin-based chemotherapy in the survival time of patients with non-small cell lung cancer.* Molecular and Clinical Oncology, 2015. **3**(3): p. 543-549.
15. Kawai, Y., et al., *Relationship between cisplatin or nedaplatin-induced nephrotoxicity and renal accumulation.* Biological and Pharmaceutical Bulletin, 2005. **28**(8): p. 1385-1388.
16. Furuse, K., et al., *A phase II clinical study of cis-diammine glycolato platinum, 254-S, for primary lung cancer.* Gan to Kagaku ryoho. Cancer & Chemotherapy, 1992. **19**(6): p. 879-884.
17. Lu, S., et al., *Nedaplatin plus docetaxel versus cisplatin plus docetaxel as first-line chemotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the lung—a multicenter, open-label, randomized, phase III trial.* Journal of Thoracic Oncology, 2018. **13**(11): p. 1743-1749.
18. He, S., et al., *Concurrent chemoradiotherapy with nedaplatin versus cisplatin in patients with stage IIB-IVA cervical cancer: a randomized phase III trial.* Frontiers in oncology, 2022. **11**: p. 798617.
19. Yang, X., et al., *A phase III randomized, controlled trial of nedaplatin versus cisplatin concurrent chemoradiotherapy in patients with cervical cancer.* ESMO open, 2022. **7**(5): p. 100565.
20. Kawarada, Y., et al., *Incidence of and risk factors associated with nedaplatin-related hypersensitivity reactions.* International Journal of Clinical Oncology, 2017. **22**(3): p. 593-599.
21. Hirose, T., et al., *Phase II study of the combination of nedaplatin and weekly paclitaxel in patients with advanced non-small cell lung cancer.* Anticancer research, 2009. **29**(5): p. 1733-1738.
22. Sugiyama, T., et al., *Evaluation of the efficacy and safety of the combination of gemcitabine and nedaplatin for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer.* Oncology, 2011. **81**(3-4): p. 273-280.
23. Niioka, T., et al., *Pharmacokinetics of low-dose nedaplatin and validation of AUC prediction in patients with non-small-cell lung carcinoma.* Cancer chemotherapy and pharmacology, 2007. **59**(5): p. 575-580.
24. Hou, X., et al., *Nedaplatin plus pemetrexed or cisplatin plus pemetrexed as first-line chemotherapy for EGFR/ALK-negative advanced lung adenocarcinoma (NACA): A multicenter, open-label, non-inferiority, randomized, phase III trial*. 2022, American Society of Clinical Oncology.
25. Uehara, T., et al., *Comparative nephrotoxicity of cisplatin and nedaplatin: mechanisms and histopathological characteristics.* Journal of toxicologic pathology, 2011. **24**(2): p. 87-94.
26. Liu, Y., et al., *Comparison of nedaplatin-based versus cisplatin-based chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer among East Asian populations: A meta-analysis.* Scientific Reports, 2015. **5**(1): p. 10516.
27. Ding, D., B.L. Allman, and R. Salvi, *Ototoxic characteristics of platinum antitumor drugs.* The Anatomical Record: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology, 2012. **295**(11): p. 1851-1867.
28. Zhang, F., et al., *Efficacy and safety of cisplatin-based versus nedaplatin-based regimens for the treatment of metastatic/recurrent and advanced esophageal squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis.* Diseases of the Esophagus, 2017. **30**(2).
29. Gan, K. and D. Ma, *Hypersensitivity reaction to nedaplatin: A case report and literature review.* Medicine, 2023. **102**(50): p. e36690.
30. Wu, Y. and J. Spicer, *Nedaplatin: a new platinum for squamous*

lung cancer? The Lancet Oncology, 2015. **16**(16): p. 1573-1574.
31. Mukherjea, D., et al., *Strategies to reduce the risk of platinum containing antineoplastic drug-induced ototoxicity.* Expert opinion on drug metabolism & toxicology, 2020. **16**(10): p. 965-982.
32. Chikazawa, K., et al., *Nedaplatin use in patients with hypersensitivity reaction episodes to carboplatin.* Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2020. **59**(4): p. 546-550.
33. Alberto, M.E., et al., *The second-generation anticancer drug Nedaplatin: a theoretical investigation on the hydrolysis mechanism.* The Journal of Physical Chemistry B, 2009. **113**(43): p. 14473-14479.

SATRAPLATİN

Hatice AYYILDIZ SEVİM [1]

MOLEKÜL

Satraplatin (eski adıyla JM-216) ilk oral adayı moleküldür. Karboplatine benzer toksisite gösteren, sisplatine dirençli tümörlerde etkinlik gösteren dördüncü kuşak platin analoğudur. Lipid çözünür özelliği ve stabilitesi sayesinde oral yoldan kullanıma olanak sağlar (1). İn vitro ve in vivo çalışmalarda satraplatinin, sisplatin ve karboplatin ile karşılaştırılabilir düzeyde antitümör etkinlik sergilediği; ayrıca bazı platin-dirençli in vitro tümör modellerinde aktivitesini sürdürdüğü rapor edilmiştir (2).

ETKİ MEKANİZMASI

Platin türevleri (satraplatin, sisplatin gibi), etkilerini DNA üzerinde platin-DNA komplesinin oluşumu ile DNA üzerinde inter-intra çapraz bağların oluşmasıyla gerçekleştirir (3). Bu komplex yapı, DNA da konformasyonel bozulmaya neden olarak S fazında hücresel ilerlemeyi yavaşlatır ve bunu takiben G2 fazında duraklama olur (4). Ayrıca DNA replikasyonu ve transkripsiyonunu inhibe eder; hücre döngüsünün durmasına ve apoptoza yol açan sinyal iletim yolaklarını aktive olmasına neden olur (5). Satraplatinin sisplatin direncinde etkili olmasını sağlayan mekanizmalar ise; asimetrik stabil ligandları, oluşturduğu platin–DNA kompleks profilini değiştirerek translasyonel DNA sentezinin inhibisyonunda etkinliğin artmasına ve DNA mismatch repair ya da HMG proteinleri tarafından tanınma olasılığının azalmasına neden olmasıdır (6-8).

KLİNİK ÇALIŞMALAR

Faz I çalışmalar

Satraplatinin dozlaması ve güvenlilik profilini değerlendirmek amacıyla farklı uygulama şemalarıyla Faz I çalışmalar yürütülmüştür (9–13). İlk 3 haftada bir tek doz şeması, gastrointestinal emilimde saturasyona bağlı doğrusal olmayan farmakokinetik nedeniyle erken dönemde terk edilmiştir (9). Genel olarak başlıca doz kısıtlayıcı toksisite (DLT) miyelosupresyon (özellikle nötropeni ve trombositopeni) olup toksisitelerin çoğu geri dönüşlü bulunmuştur; buna karşın **nefrotoksisite, ototoksisite ve nörotoksisite** belirgin değildir (9–13). Daha sonraki çalışmalarda 3–4 haftada bir tekrarlanan 5 gün süreli günlük dozlama şemasında daha öngörülebilir farmakokinetik özellikler bildirilmiş ve ileri klinik geliştirme için, daha önce tedavi almış hastalarda 5 gün 100 mg/m^2/gün, daha önce tedavi almamış hastalarda ise 5 gün 120 mg/m^2/gün olacak şekilde, kürlerin 21–28 günde bir tekrarlanması önerilmiştir (2,14). Kombinasyon çalışmalarında (paklitaksel ile veya eşzamanlı radyoterapi ile) rejimler genel olarak tolere edilebilir bulunmuş; yine en sık ciddi yan etki miyelosupresyon olmuştur (15–17). UFT ve lökovorin kombinasyonunda ise gastrointestinal toksisite (bulantı ve kusma) DLT olarak raporlanmıştır (18).

Faz II çalışmaları

Unrezektabl veya metastatik KHDAK'de tedavi almamış hastalarda yapılan Faz II değerlendirmede satrap-

[1] Uzm. Dr., Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, hat.ay@windowslive.com, ORCID iD: 0000-0002-4072-5861

DOI: 10.37609/akya.4400.c21663

Tromboembolik olaylar nadir olsa da klinik şüphe varlığında gecikmeden tanısal doğrulama yapılmalı; doğrulanmış kanser ilişkili venöz tromboembolide antikoagülasyon seçimi ve süresi, kanama riski, böbrek fonksiyonu ve eşzamanlı ilaç etkileşimleri dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir (35). Ayrıca ciddi advers olayların görülebilmesi nedeniyle hastaların semptom odaklı değerlendirilmesi, enfeksiyon bulguları ve hemodinamik durum açısından yakın izlem; gerektiğinde hastane yatışı ve ileri destek tedavilerinin (örn. transfüzyon, IV hidrasyon) zamanında yapılması önem taşır.

KAYNAKLAR

1. Harrap KR, Murrer BA, Giandomenico C, et al. Ammine/amine platinum IV dicarboxylates: a novel class of complexes which circumvent intrinsic cisplatin resistance. In: Howell SB, editor. Platinum and other metal coordination complexes in cancer chemotherapy. Plenum; New York: 1991. pp. 391–9.
2. Kelland LR. An update on Satraplatin: the first orally available platinum anticancer drug. Expert Opin Investig Drugs. 2000;9:1373–82. doi: 10.1517/13543784.9.6.1373.
3. Mellish KJ, Barnard CF, Murrer BA, et al. DNA-binding properties of novel cis- and trans platinum-based anticancer agents in 2 human ovarian carcinoma cell lines. Int J Cancer. 1995;62:717–23. doi: 10.1002/ijc.2910620612.
4. O'Neill CF, Koberle B, Masters JR, et al. Gene-specific repair of Pt/DNA lesions and induction of apoptosis by the oral platinum drug JM216 in three human ovarian carcinoma cell lines sensitive and resistant to cisplatin. Br J Cancer. 1999;81:1294–303. doi: 10.1038/sj.bjc.6694381.
5. Wosikowski K, Caligiuri M, Rattel B, et al. Efficacy of satraplatin (JM216) and its metabolites is maintained in taxanes-resistant tumors. Proceedings of the First International Conference on Cancer Therapeutics: Molecular Targets, Pharmacology and Clinical Applications. 2004.
6. Vaisman A, Lim S, Patrick SM, et al. Effect of DNA polymerases and high mobility group protein I on the carrier ligand specificity of translesion synthesis past platinum-DNC adducts. Biochemistry. 1999;38:11026–39. doi: 10.1021/bi9909187.
7. Fink D, Nebel S, Aebi S, et al. The role of DNA mismatch repair in platinum drug resistance. Cancer Res. 1996;56:4881–6.
8. Wei M, Cohen SM, Silverman AP, et al. Effets of spectator ligands on the specific recognition of intrastrand platinum-DNA cross-links by high mobility group box and TATA-binding proteins. J Biol Chem. 2001;276:38774–80. doi: 10.1074/jbc.M106374200.
9. *McKeage MJ, Mistry P, Ward J, et al. A phase I and pharmacology study of an oral platinum complex, JM216: dose-dependent pharmacokinetics with single dose administration. Cancer Chemother Pharmacol. 1995;36:451–8. doi: 10.1007/BF00685793.*
10. *Beale P, Raynaud F, Hanwell J, et al. Phase I study of oral JM216 given twice daily. Cancer Chemother Pharmacol. 1998;42:142–8. doi: 10.1007/s002800050797.*
11. *Sessa C, Minoia C, Ronchi A, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of the oral platinum analog JM216 given daily for 14 days. Annals Oncol. 1998;9:1315–22. doi: 10.1023/a:1008441416790.*
12. *McKeage MJ, Raynaud F, Ward J, et al. Phase I and pharmacokinetic study of an oral platinum complex given daily for 5 days in patients with cancer. J Clin Oncol. 1997;15:2691–700. doi:10.1200/JCO.1997.15.7.2691.*
13. *Kurata T, Tamura T, Sasaki Y, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of bis-acetato-ammine-dichloro-cyclohexylamine-platinum (IV) (JM216) administered once a day for five consecutive days: a phase I study. Jpn J Clin Oncol. 2000;30:377–84. doi: 10.1093/jjco/hyd102.*
14. *Fokkema E, de Vries EG, Meijer S, et al. Lack of nephrotoxicity of new oral platinum drug JM216 in lung cancer patients. Cancer Chemother Pharmacol. 2000;45:89–92. doi: 10.1007/PL00006749.*
15. *Hoffman P, Mauer A, Haraf D, et al. Oral JM216 plus concomitant radiotherapy (RT) for patients (pts) with advanced malignancies of the chest. Proc ASCO. 1998;17:488a.*
16. *Cmelak AJ, Choy H, Murphy BA, et al. Phase I study of JM216 with concurrent radiation in non-small cell lung cancer and squamous cell head and neck cancer. Proc ASCO. 1999;18:393a.*
17. *Jones SF, Greco FA, Hainsworth JD, et al. Phase I study of JM216 in combination with paclitaxel in patients with advanced malignancies. Proc ASCO. 1999;18:216.*
18. *Demario MD, Ratain MJ, Vogelzang NJ, et al. A phase I study of oral uracil/ftorafur (UFT) plus leucovorin and bis-acetato-ammine-dichloro-cyclohexylamine-platinum IV (216) each given over 14 days every 28 days. Cancer Chemother Pharmacol. 1999;43:385–8. doi: 10.1007/s002800050911.*
19. *Judson I, Cerny T, Epelbaum R, et al. Phase II trial of the oral platinum complex JM216 in non-small cell lung cancer: an EORTC early clinical studies group investigation. Ann Oncol. 1997;8:604–6. doi: 10.1023/a:1008245709924.*
20. *Schrump DS, Altorki NK, Henschke CL, et al. Non-small cell lung cancer. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer: principles and practice of oncology. 7th edition Lippincot Williams & Wilkins; PA, USA: 2005. pp. 753–810.*
21. *Fokkema E, Groen HJ, Bauer J, et al. Phase II study of oral platinum drug JM216 as first line treatment in patients with small cell lung cancer. J Clin Oncol. 1999;17:3822–7. doi: 10.1200/JCO.1999.17.12.3822.*
22. *Grant SC, Gralla RJ, Kris MG, et al. Single-agent chemotherapy trials in small –cell lung cancer, 1970 to 1990: the case for studies in previously treated patients. J Clin Oncol. 1992;10:484–98. doi: 10.1200/JCO.1992.10.3.484.*
23. *Bristol-Myers Squibb Report. Jun 9, 1998. Accession No. 910068667. A randomized phase II study of satraplatin (JM216) or standard platinum therapy in patients with late relapses of epithelial ovarian cancer (CA 142-006)*
24. *Smith JW, McIntyre KJ, Acevedo PJ, et al. Results of a phase II open-label, nonrandomized trial of oral satraplatin in patients with metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2009;118:361–7. doi: 10.1007/s10549-009-0410-5.*
25. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med. 2004;351:1502–12. doi: 10.1056/NEJMoa040720. Together with reference 53, established the efficacy of chemotherapy in metastatic CRPC.
26. *Sternberg CN, Whelan P, Hetherington J, et al. Phase III trial of satraplatin, an oral platinum plus prednisone vs prednisone alone in patients with hormone refractory prostate cancer. Oncology. 2005;68:2–9. doi: 10.1159/000084201.*
27. 57.*Sternberg CN, Hetherington J, Paluchowska B, et al. Randomized phase III trial of a new oral platinum, satraplatin (JM-216) plus prednisone or prednisone alone in patients with hormone refractory prostate cancer [abstract 1586] Proc Am Soc Clin Oncol. 2003;22:395. doi:10.1159/000084201.*

28. *Armstrong A, George DJ. Satraplatin in the treatment of hormone refractory metastatic prostate cancer. Ther Clin Risk Manag. 2007;3:877–83*
29. *Petrylak DP, Sartor OA, Witjes JA, et al. A Phase III randomized double blind trial of satraplatin and prednisone vs placebo and prednisone for patients with hormone refractory prostate cancer (HRPC) ; Proc Am Soc Clin Oncol Prostate Cancer Symp 2007 Initial report of the Phase III registration trial of satraplatin in metastatic CRPC.*
30. *Sartor OA, Petrylak DP, Witjes JA, et al. Satraplatin (S) demonstrates significant clinical benefits for the treatment of patients with HRPC: results of a randomized phase III trial; Proc Am Soc Clin Oncol; Chicago, IL, USA. May 2008; Abstract 5003.*
31. *Petrylak DP, Sartor AO, Witjes F, et al. Satraplatin in patients with advanced hormone-refractory prostate cancer (HRPC): Overall survival (OS) results from the phase III satraplatin and prednisone against refractory cancer (SPARC) trial; GU ASCO symposium; Orlando, FL, USA. Feb 2009; Abstract 163.*
32. European Society for Medical Oncology (ESMO). *Febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guideline.* Accessed 26 Jan 2026.
33. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, et al. Antiemetics: ASCO guideline update. *J Clin Oncol.* 2020. doi:10.1200/JCO.20.01296.
34. European Society for Medical Oncology (ESMO). *Diarrhoea in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline.* Accessed 26 Jan 2026.
35. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol.* 2023. doi:10.1200/JCO.23.00294.

LOBAPLATİN

Oğuzhan YILDIZ [1]

MOLEKÜL

Lobaplatin, özellikle sisplatin ve karboplatin ile gözlenen nefrotoksisite, nörotoksisite ve çapraz direnç gibi önceki platin bileşiklerinin temel sınırlılıklarını aşmak amacıyla geliştirilmiş üçüncü kuşak bir platin bazlı antineoplastik ajandır (1). Lobaplatinin ilk sentezi 1990 yılında D-19466 araştırma kodu altında gerçekleştirilmiş ve ardından preklinik geliştirme sürecine alınmıştır. İlk geliştirme programının sonlandırılmasını takiben, ilacın sponsorluk yapısındaki değişiklikler lobaplatinin klinik gelişiminin sürdürülmesine olanak sağlamıştır. 2003 yılında Çin'de üretim ve ticarileştirme amacıyla bir lisans anlaşması yapılmış olup, Çin düzenleyici otoritesine göre lobaplatin 2010 yılında Çin'de klinik kullanım için onaylanmıştır (2). İncelenen maddenin kimyasal sınıflandırması, resmi adı *(1,2-diamminometilsiklobütan) platin(II) laktat* olan bir diaminosiklobütan platin kompleksidir. Kendine özgü siklobütan halka yapısı, lobaplatini birinci ve ikinci kuşak platin ajanlardan ayırmakta olup, bu yapının ilacın farmakolojik ve toksisite profilini belirleyen temel faktörlerden biri olduğu kabul edilmektedir. Lobaplatin, iki ammin ligandı ve bidentat 1,2-diamminometilsiklobütan taşıyıcı ligandı ile koordine olmuş bir platin(II) çekirdeğinden oluşmakta, laktat ise ayrılan grup olarak görev yapmaktadır (3). Bu konfigürasyonun, sisplatin ile karşılaştırıldığında sulu çözeltilerde artmış moleküler stabilite sağladığı ve plazma proteinleriyle non-spesifik reaktiviteyi azalttığı gösterilmiştir. Sonuç olarak lobaplatin, daha elverişli bir dağılım profili sergilemekte ve renal tübüler hücrelerde daha düşük düzeyde birikim göstermektedir; bu durum, ilacın azaltılmış nefrotoksik potansiyeli ile uyumludur (4). Sisplatinin klorür ligandlarının plazmada hızlı akuasyonuna karşın, lobaplatin daha kontrollü bir aktivasyon süreci sergilemektedir. Laktat ayrılan grubunun hücre içinde yer değiştirmesiyle aktif platin türlerinin oluşumu sağlanmakta, bu durum hem artmış antitümör selektiviteye hem de daha öngörülebilir bir farmakokinetik davranışa katkıda bulunmaktadır. Klinik ve preklinik farmakokinetik çalışmalar, lobaplatinin geniş bir doz aralığında lineer kinetik özellikler gösterdiğini, plazma maruziyetinin dozla orantılı olarak arttığını ve tekrarlayan uygulamalarda minimal birikim sergilediğini ortaya koymuştur (5). Lobaplatinin dikkat çekici başka bir moleküler özelliği, diğer platin ajanlarıyla minimal çapraz direnç göstermesidir. Sisplatin dirençli tümör hücre hatları kullanılan deneysel modellerde, lobaplatinin sitotoksik etkinliğini koruduğu gösterilmiş olup, bu bulgu ilacın platinle önceden tedavi edilmiş veya platin-dirençli klinik bağlamlardaki potansiyel kullanımını desteklemektedir (1).

Lobaplatin yüksek su çözünürlüğü göstermekte olup, bu sayede intravenöz uygulama sırasında yoğun hidrasyon protokollerine gereksinim duyulmamaktadır. Bu durum, renal toksisiteyi azaltmak amacıyla kapsamlı hidrasyon gerektiren sisplatin ile belirgin bir karşıtlık oluşturmaktadır (4). Lobaplatinin moleküler ağırlığı yaklaşık 397 Da olup, orta düzeyde plazma protein bağlanması göstermesi de ilacın el-

[1] Uzm. Dr., Afyonkarahisar Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, dr.oguzhan@outlook.com, ORCID iD: 0000-0002-4057-3108

DOI: 10.37609/akya.4400.c21664

trombositopeninin temel doz kısıtlayıcı toksisiteyi oluşturduğunu; buna karşılık nefrotoksisite, nörotoksisite ve ağır gastrointestinal advers olayların daha düşük insidansının, lobaplatini seçilmiş hasta alt gruplarında rasyonel ve güvenli bir platin alternatifi haline getirdiğini göstermektedir (3, 4, 15, 18, 21, 22). Bu bağlamda, bireyselleştirilmiş toksisite yönetimi stratejileri ve multidisipliner izlem yaklaşımı, tedavi etkinliği ile güvenlilik arasındaki optimal dengenin sağlanmasında temel belirleyici unsurlar olarak öne çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Kelland, Lloyd. "The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy." *Nature Reviews Cancer* 7.8 (2007): 573-584.
2. Voegeli, R., et al. "D-19466, a new cyclobutane-platinum complex with antitumor activity." *Journal of cancer research and clinical oncology* 116.5 (1990): 439-442.
3. McKeage, Mark J. "Lobaplatin: a new antitumour platinum drug." *Expert opinion on investigational drugs* 10.1 (2001): 119-128.
4. Hartmann, Jörg Thomas, and Hans-Peter Lipp. "Toxicity of platinum compounds." *Expert opinion on pharmacotherapy* 4.6 (2003): 889-901.
5. Saxena R, Ruchi, Craig M. Welsh, and You-Wen He. "Targeting regulated cell death pathways in cancers for effective." *10 years of Frontiers in Cell and Developmental Biology: Past Discoveries, Current Challenges and Future Perspectives* (2025).
6. Sharma, Ankush, Amit K. Goyal, and Goutam Rath. "Recent advances in metal nanoparticles in cancer therapy." *Journal of drug targeting* 26.8 (2018): 617-632.
7. Jamieson, Elizabeth R., and Stephen J. Lippard. "Structure, recognition, and processing of cisplatin– DNA adducts." *Chemical reviews* 99.9 (1999): 2467-2498.
8. Wang, Dong, et al. "X-ray structure and mechanism of RNA polymerase II stalled at an antineoplastic monofunctional platinum-DNA adduct." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 107.21 (2010): 9584-9589.
9. Jin, Wei. *Asymmetric total synthesis of (−)-renieramycin G and studies toward the total synthesis of ecteinascidin-743*. Diss. Colorado State University, 2004.
10. Nesic, Ksenija, et al. "DNA repair and the contribution to chemotherapy resistance." *Genome medicine* 17.1 (2025): 62.
11. Li, Dong, et al. "Lobaplatin promotes 125I-induced apoptosis and inhibition of proliferation in hepatocellular carcinoma by upregulating PERK-eIF2α-ATF4-CHOP pathway." *Cell death & disease* 10.10 (2019): 744.
12. Eastman, A. "Activation of programmed cell death by anticancer agents: cisplatin as a model system." *Cancer cells (Cold Spring Harbor, NY: 1989)* 2.8-9 (1990): 275-280.
13. Galluzzi, Lorenzo, et al. "Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018." *Cell Death & Differentiation* 25.3 (2018): 486-541.
14. Rottenberg, Sven, Carmen Disler, and Paola Perego. "The rediscovery of platinum- based cancer therapy." *Nature Reviews Cancer* 21.1 (2021): 37-50.
15. Tsvetkova, Dobrina, and Stefka Ivanova. "Application of approved cisplatin derivatives in combination therapy against different cancer diseases." *Molecules* 27.8 (2022): 2466.
16. Sun, Yuanjue, et al. "The open, multicenters, double-arms, randomized, parallel controlled clinical trial of lobaplatin or gemcitabine combined with docetaxel as second- line therapy for advanced osteosarcoma-the effectiveness and safety analysis." (2017): e22506-e22506.
17. Feng, Qian, et al. "Efficacy of lobaplatin plus S-1 and the predictive value of circulating tumor cell in patients with advanced gastric cancer." *Zhonghua Zhong liu za zhi [Chinese Journal of Oncology]* 40.9 (2018): 696-702.
18. Guo, Wanfeng, et al. "Randomized comparison of lobaplatin plus etoposide and cisplatin plus etoposide chemotherapy in patients with extensive-stage small cell lung cancer." *The Chinese-German Journal of Clinical Oncology* 12.8 (2013): 365-368.
19. Cheng, Ying, et al. "Randomized controlled trial of lobaplatin plus etoposide vs. cisplatin plus etoposide as first-line therapy in patients with extensive-stage small cell lung cancer." *Oncology Letters* 17.5 (2019): 4701-4709.
20. Yan, Wenting, et al. "Lobaplatin-based neoadjuvant chemotherapy for triple-negative breast cancer: a 5-year follow-up of a randomized, open-label, phase II trial." Therapeutic Advances in Medical Oncology 14 (2022): 17588359221107111.
21. Wang, Cheng-Qian, Fei-Yu Liu, and Wei Wang. "Thoracic perfusion of lobaplatin combined with endostar for treating malignant pleural effusions: A meta-analysis and systematic review." *Medicine* 101.40 (2022): e30749.
22. Gu L, Zhong D, Yu T, Tang P, Meng F, Qin Q. Retrospective study of the efficacy and toxicity of lobaplatin-etoposide chemotherapy in small cell lung cancer. Thorac Cancer. 2019 Feb;10(2):226-233. doi: 10.1111/1759-7714.12936. Epub 2019 Jan 2. PMID: 30600898; PMCID: PMC6360230.

MİTOTAN

Atilla ÇİFTÇİ [1]

GİRİŞ

1. Mitotan

Mitotan (o,p'-DDD), adrenokortikal karsinom (ACC) tedavisinde kullanılan, insektisit DDT türevi adrenolitik ve sitotoksik bir ajandır (1, 2). Adrenal korteks hücreleri üzerinde selektif destrüktif etki gösterip steroidogenezi inhibe eden bu molekül, günümüzde hem ileri evre hastalığın yönetiminde hem de cerrahi sonrası adjuvan tedavinin temel taşı olmaya devam etmektedir (2, 3).

1.1. Mitotanın Kimyasal Yapısı ve Kökeni

Kimyasal olarak 1,1-(o,p'-Diklorodifenil)-2,2-dikloroetan olarak tanımlanan mitotan, insektisit diklorodifeniltrikloroetanın (DDT) bir izomeridir. Lipofilik yapısı nedeniyle vücutta özellikle adrenal korteks ve yağ dokusunda yüksek konsantrasyonlarda birikir (1, 4).

1.2. İlacın Tarihçesi ve Klinik Kullanıma Girişi

Mitotanın adrenolitik etkisi ilk kez 1949 yılında Nelson ve ark. tarafından köpekler üzerinde yapılan çalışmalarda tesadüfen bulunmuştur. Klinik kullanıma girişi ise 1960 yılında Bergenstal ve ark. tarafından fonksiyonel ACC hastalarında antitümör etkisinin gösterilmesiyle gerçekleşmiştir. Uzun yıllar boyunca ACC için onaylanmış tek ilaç olma özelliğini korumuştur (1, 5).

1.3. Antineoplastik Ajanlar Arasındaki Sınıflandırması

Mitotan, klasik sitotoksik kemoterapötiklerden farklı olarak selektif bir adrenolitik ajan olarak sınıflandırılır. Hem bir sitotoksik ilaç hem de steroid sentezini baskılayan bir inhibitör olarak ikili etki gösterir ve bu yönüyle ACC yönetiminde hedefe yönelik tedavi özellikleri taşır (6, 7).

1.4. Kısa Farmakokinetik Özellikler

Mitotan, oral alımı takiben gastrointestinal sistemden emilir ancak biyoyararlanımı düşüktür. Yağ dokusunda birikmesi nedeniyle terminal yarı ömrü oldukça uzundur (18 ila 159 gün arasında değişebilir). Plazmada terapötik etkinliğin 14-20 mg/**L** aralığında olduğu kabul edilir. İlaç karaciğerde ve adrenal dokuda CYP450 enzimleri aracılığıyla metabolize edilir; temel metabolitleri olan o,p'-DDE ve o,p'-DDA idrar ve safra yoluyla atılır (8, 9).

2. Etki Mekanizması

2.1. Hücresel ve Moleküler Düzeyde Etki Mekanizmaları

Mitotanın antitümör etkisi tam olarak aydınlatılamamış olsa da, temel olarak hücresel oksidatif hasar ve

[1] Uzm. Dr., Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği., atillaciftcimd@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-4335-8232

DOI: 10.37609/akya.4400.c21665

SONUÇ

Mitotan, adrenokortikal karsinom tedavisinde hem sitotoksik hem de steroidogenez baskılayıcı etkileri olan temel adrenolitik ajandır. Günümüzde hem ileri evre hem de adjuvan ACC tedavisinin temel bileşenlerinden biridir. Mitokondriyal disfonksiyon, enzim inhibisyonu ve SOAT1 aracılı hücresel stres üzerinden antitümör aktivite gösterir. Bununla birlikte lipofilik yapısı, uzun yarı ömrü ve dar terapötik aralığı nedeniyle kullanımı karmaşıktır. Selektif adrenal korteks yıkımı kaçınılmaz olarak adrenal yetmezliğe yol açar ve yüksek doz glukokortikoid replasmanı gerektirir. Geniş toksisite profili nedeniyle mitotan tedavisi, terapötik ilaç düzeyi izlemi, dikkatli doz titrasyonu, hormon replasmanı ve yakın klinik takip gerektirir.

KAYNAKLAR

1. Nelson A, Woodard G. Severe adrenal cortical atrophy (eytotoxic) and hepatic damage produced in dogs by feeding 2, 2-bis (parachlorophenyl)-1, 1-dichloroethane (DDD or TOE). 1949.
2. Grubbs EG, Callender GG, Xing Y, Perrier ND, Evans DB, Phan AT, et al. Recurrence of adrenal cortical carcinoma following resection: surgery alone can achieve results equal to surgery plus mitotane. Annals of surgical oncology. 2010;17(1):263-70.
3. Bukowski RM, Wolfe M, Levine HS, Crawford DE, Stephens RL, Gaynor E, et al. Phase II trial of mitotane and cisplatin in patients with adrenal carcinoma: a Southwest Oncology Group study. Journal of Clinical Oncology. 1993;11(1):161-5.
4. Lund B-O, Bergman Å, Brandt I. Metabolic activation and toxicity of a DDT-metabolite, 3-methylsulphonyl-DDE, in the adrenal zona fasciculata in mice. Chemico-Biological Interactions. 1988;65(1):25-40.
5. Bergenstal DM, Hertz R, Lipsett MB, Moy RH. Chemotherapy of adrenocortical cancer with o, p′ DDD. Annals of Internal Medicine. 1960;53(4):672-82.
6. Corso CR, Acco A, Bach C, Bonatto SJR, de Figueiredo BC, de Souza LM. Pharmacological profile and effects of mitotane in adrenocortical carcinoma. British journal of clinical pharmacology. 2021;87(7):2698-710.
7. Flauto F, De Martino MC, Vitiello C, Pivonello R, Colao A, Damiano V. A Review on Mitotane: A Target Therapy in Adrenocortical Carcinoma. Cancers (Basel). 2024;16(23).
8. D'Avolio A, De Francia S, Basile V, Cusato J, De Martino F, Pirro E, et al. Influence of the CYP2B6 polymorphism on the pharmacokinetics of mitotane. Pharmacogenetics and Genomics. 2013;23(6):293-300.
9. Cai W, Counsell R, Djanegara T, Schteingart D, Sinsheimer J, Wotring L. Metabolic activation and binding of mitotane in adrenal cortex homogenates. Journal of pharmaceutical sciences. 1995;84(2):134-8.
10. Maher V, Trainer P, Scoppola A, Anderson J, Thompson G, Besser G. Possible mechanism and treatment of o, p'DDD-induced hypercholesterolaemia. QJM: An International Journal of Medicine. 1992;84(2):671-9.
11. Martz F, Straw JA. The in vitro metabolism of 1-(o-chlorophenyl)-1-(p-chlorophenyl)-2, 2-dichloroethane (o, p'-DDD) by dog adrenal mitochondria and metabolite covalent binding to mitochondrial macromolecules: a possible mechanism for the adrenocorticolytic effect. Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals. 1977;5(5):482-6.
12. Schteingart DE, Sinsheimer JE, Counsell RE, Abrams GD, McClellan N, Djanegara T, et al. Comparison of the adrenalytic activity of mitotane and a methylated homolog on normal adrenal cortex and adrenal cortical carcinoma. Cancer chemotherapy and pharmacology. 1993;31(6):459-66.
13. Reimondo G, Puglisi S, Zaggia B, Basile V, Saba L, Perotti P, et al. Effects of mitotane on the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in patients with adrenocortical carcinoma. European journal of endocrinology. 2017;177(4):361-7.
14. Poli G, Guasti D, Rapizzi E, Fucci R, Canu L, Bandinelli A, et al. Morphofunctional effects of mitotane on mitochondria in human adrenocortical cancer cells. Endocrine-Related Cancer. 2013;20(4):537-50.
15. Lehmann TP, Wrzesiński T, Jagodziński PP. The effect of mitotane on viability, steroidogenesis and gene expression in NCI-H295R adrenocortical cells. Molecular medicine reports. 2013;7(3):893-900.
16. Hescot S, Slama A, Lombes A, Paci A, Remy H, Leboulleux S, et al. Mitotane alters mitochondrial respiratory chain activity by inducing cytochrome c oxidase defect in human adrenocortical cells. 2014.
17. Sbiera S, Leich E, Liebisch G, Sbiera I, Schirbel A, Wiemer L, et al. Mitotane inhibits sterol-O-acyl transferase 1 triggering lipid-mediated endoplasmic reticulum stress and apoptosis in adrenocortical carcinoma cells. Endocrinology. 2015;156(11):3895-908.
18. Trotta F, Avena P, Chimento A, Rago V, De Luca A, Sculco S, et al. Statins reduce intratumor cholesterol affecting adrenocortical cancer growth. Molecular Cancer Therapeutics. 2020;19(9):1909-21.
19. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, Baudin E, Haak H, Berruti A, et al. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. New England Journal of Medicine. 2012;366(23):2189-97.
20. Terzolo M, Fassnacht M, Perotti P, Libe R, Kastelan D, Lacroix A, et al. Adjuvant mitotane versus surveillance in low-grade, localised adrenocortical carcinoma (ADIUVO): an international, multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial and observational study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2023;11(10):720-30.
21. Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, Daffara F, Tauchmanova L, Conton PA, et al. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. New England Journal of Medicine. 2007;356(23):2372-80.
22. Abraham J, Bakke S, Rutt A, Meadows B, Merino M, Alexander R, et al. A phase II trial of combination chemotherapy and surgical resection for the treatment of metastatic adrenocortical carcinoma: continuous infusion doxorubicin, vincristine, and etoposide with daily mitotane as a P-glycoprotein antagonist. Cancer. 2002;94(9):2333-43.
23. Bates SE, SHIEH C-Y, Mickley LA, Dichek HL, Gazdar A, Loriaux DL, et al. Mitotane enhances cytotoxicity of chemotherapy in cell lines expressing a multidrug resistance gene (mdr-1/P-glycoprotein) which is also expressed by adrenocortical carcinomas. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1991;73(1):18-29.
24. Latimer J, Siegel H. DDT and metabolite accumulation in adrenal, liver, and brain of broiler chickens. Poultry Science. 1977;56(5):1622-6.
25. Daffara F, De Francia S, Reimondo G, Zaggia B, Aroasio E, Porpiglia F, et al. Prospective evaluation of mitotane toxicity

in adrenocortical cancer patients treated adjuvantly. Endocrine-related cancer. 2008;15(4):1043-53.
26. Maiter D, Bex M, Vroonen L, T'Sjoen G, Gil T, Banh C, et al., editors. Efficacy and safety of mitotane in the treatment of adrenocortical carcinoma: A retrospective study in 34 Belgian patients. Annales d'endocrinologie; 2016: Elsevier.
27. Veytsman I, Nieman L, Fojo T. Management of endocrine manifestations and the use of mitotane as a chemotherapeutic agent for adrenocortical carcinoma. Journal of clinical oncology. 2009;27(27):4619-29.
28. Du Rostu H, Krempf M, Mussini J, Murat A, Guillon J, Charbonnel B. Neurotoxicity of mitotane therapy of adrenocortical carcinoma (5 cases) and Cushing's syndrome (7 cases). Presse Medicale (Paris, France: 1983). 1987;16(19):951-4.
29. Tang Y, Liu Z, Zou Z, Liang J, Lu Y, Zhu Y. Benefits of Adjuvant Mitotane after Resection of Adrenocortical Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. Biomed Res Int. 2018;2018:9362108.
30. Williamson SK, Lew D, Miller GJ, Balcerzak SP, Baker LH, Crawford ED. Phase II evaluation of cisplatin and etoposide followed by mitotane at disease progression in patients with locally advanced or metastatic adrenocortical carcinoma. Cancer. 2000;88(5):1159-65.

L-ASPARAGİNAZ (L-ASPARAGİNASE)

Aytaç TERZİ [1]

MOLEKÜL

L-asparaginaz, "tedavi edici enzimler" sınıfında yer alan; alkilleyici ajanlar veya antimetabolitler gibi sitotoksik kemoterapötiklerden farklı olarak hücre dışı kompartımanda etkisini gösteren, tetramerik yapıda bir proteindir. Tarihsel açıdan, ajanın antitümör potansiyeli ilk kez 1953 yılında John Kidd'in guinea pig serumunun lenfoma hücrelerine karşı belirgin aktivite sergilediğini bildirmesiyle gündeme gelmiş; izleyen dönemde Broome, bu antineoplastik etkinin temel belirleyicisinin L-asparaginaz enzimi olduğunu deneysel olarak ortaya koymuştur (1,2).

Enzim, biyolojik olarak aktif hale gelebilmek için dört özdeş alt birimin bir araya gelerek oluşturduğu tetramerik yapı halinde bulunmak zorundadır. Her bir alt birim kendi aktif bölgesini taşır. Moleküler ağırlığı kaynağa göre değişmekle birlikte genellikle 135–145 kDa aralığındadır.

Klinik pratikte kullanılan preparatlar farmakokinetik, immünojenite ve stabilite açısından belirgin farklılıklar gösterir.

Native (Doğal) *E. coli* L-asparaginaz, *Escherichia coli* bakterisinden saflaştırılan ilk jenerasyon üründür. Plazma yarı ömrü yaklaşık 18–24 saattir. Yüksek immünojenite potansiyeli ve sık uygulama gereksinimi (haftada 3 kez) nedeniyle günümüzde büyük ölçüde pegile formların gerisinde kalmıştır (3).

Pegaspargaz (Pegile *E. coli* L-asparaginaz), E. coli kaynaklı L-asparaginazın polietilen glikol (PEG) ile kovalent olarak konjuge edilmiş halidir. PEG konjugasyonu, enzimin immünojenitesini azaltırken yarı ömrünü önemli ölçüde uzatır. Bu modifikasyon, ilacın proteolitik enzimlere karşı direncini artırır. Bu özellik, ilacın indüksiyon tedavilerinde tek doz veya iki haftada bir uygulanmasına olanak tanır (4). Pegaspargaz, ALL tedavisinde çoklu ajanlı kemoterapi rejimlerinin birinci basamak bileşeni olarak endikedir. Ayrıca, doğal L-asparaginaza karşı hipersensitivite gelişen hastalarda da kullanılır.

Calaspargase Pegol-mknl, L-asparaginazın daha stabil bir süksinimidil karbonat bağlayıcısı kullanılarak pegile edilmiş formudur. Bu yapısal fark, Pegaspargaz'a kıyasla daha uzun bir raf ömrü ve in vivo stabilite sağlar. Bu ajan, pediatrik ve genç erişkin hastalarda ALL tedavisinde, çok ajanlı kemoterapinin bir parçası olarak endikedir. Uzatılmış yarı ömrü, dozlama aralıklarının açılmasına olanak tanır. Önerilen doz, 21 günde bir uygulanan 2.500 U/m²'dir. Bu dozaj şeması, daha seyrek hastane ziyareti ve uygulama kolaylığı sağlaması açısından Pegaspargaz'a bir alternatif sunar.

Erwinia L-asparaginaz (*Erwinia chrysanthemi*), E. coli kaynaklı asparaginaz ürünlerine (Pegaspargaz veya Calaspargase) karşı klinik aşırı duyarlılık veya sessiz inaktivasyon geliştiren hastalar için geliştirilmiş rekombinant bir preparattır. Ancak yarı ömrü native *E. coli* formundan da kısadır (yaklaşık 15,6 saat). Bu nedenle, pegile *E. coli* formunun tek doz sağladığı etkiyi yaratabilmek için, *Erwinia* asparaginazın haftada 3 kez (toplam 6 doz) uygulanması gerekir. Son yıllar-

[1] Arş. Gör. Uzm. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Tıbbi Onkoloji BD. aytacterzi@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-3445-7001

DOI: 10.37609/akya.4400.c21667

klinik duruma göre yapılır; başlangıçta USG, kontrastlı BT veya MR/MRCP değerlendirilebilir. Özellikle persistan ağrı, ateş, lökositoz, klinik kötüleşme veya komplikasyon şüphesinde kesitsel görüntüleme önem kazanır.

Asparaginaza bağlı klinik pankreatit geçiren hastada yeniden başlama kararı çok dikkatli verilmelidir. Genel yaklaşım, özellikle semptomatik, görüntüleme ile doğrulanmış veya ağır pankreatit geçiren hastalarda asparaginazın yeniden verilmemesi yönündedir. Rechallenge yapılan olgularda rekürrens riski ve daha ağır seyir olasılığı nedeniyle, karar yalnızca protokolde asparaginazın küratif katkısı, pankreatitin şiddeti, komplikasyon varlığı, hastanın yaşı ve alternatif tedavi seçenekleri birlikte değerlendirilerek verilmelidir. Ağır pankreatit, nekroz, psödokist, organ yetmezliği veya tekrarlayan pankreatit varlığında yeniden başlama uygun değildir; bu olgularda asparaginaz içermeyen alternatif tedaviler düşünülmelidir (4,16).

4. Tromboz Yönetimi

Asparaginaz ilişkili trombozda klinik spektrum derin ven trombozundan, pulmoner emboli ve serebral sinüs ven trombozuna kadar değişebilir. Bu nedenle izlemde yalnızca rutin hemogram değil, PT/INR, aPTT, fibrinojen ve mümkünse antitrombin III düzeyi de dikkate alınmalıdır.

Tromboz saptandığında kanama riski, trombosit sayısı, eşlik eden koagülopati, invaziv işlem ihtiyacı ve trombozun yeri/şiddeti birlikte değerlendirilerek antikoagülasyon başlanır. Pratikte çoğu hastada DMAH temelli antikoagülasyon tercih edilir.

5. METABOLİK YÖNETİM

Hiperglisemi durumunda ilk yaklaşım çoğu zaman asparaginazı kesmek değil, glisemik kontrolü sağlamaktır. Steroid eşlik ediyorsa kan şekeri dalgalanmaları daha belirgin olabilir; açlık-tokluk glukoz izlemi, gerekirse sık kapiller glukoz ölçümü ve insülin tedavisi uygulanır. Ağır hiperglisemi, ketozis, hiperosmolar tablo veya enfeksiyon eşlik ediyorsa hasta yatırılarak IV hidrasyon, insülin infüzyonu ve elektrolit takibi gerekebilir. Diyabetik veya prediyabetik hastalarda tedavi öncesi risk değerlendirmesi yapılması ve erken endokrinoloji desteği yararlı olabilir (15).

Hipertrigliseridemi genellikle asemptomatik olabilir, ancak çok yüksek düzeylerde pankreatit riskini artırabilir. Bu nedenle özellikle karın ağrısı, pankreatit öyküsü veya belirgin lipid yüksekliği olan hastalarda trigliserit düzeyi izlenmelidir. Başlangıçta diyet, glisemik kontrol ve sekonder nedenlerin düzeltilmesi yeterli olabilir. Ciddi yüksekliklerde fibrat, omega-3, insülin infüzyonu kullanılabilir. Seçilmiş ağır olgularda plazmaferez gibi yaklaşımlar değerlendirilebilir.

Hipoalbüminemi karaciğerden protein sentezinin baskılamasına bağlıdır. Klinik olarak periferik ödem, plevral efüzyon, asit veya ilaç farmakokinetiğinde değişikliklerle kendini gösterebilir. Gereklilik halinde albümin replasmanı düşünülebilir. Replasman kararı daha çok semptomatik hipoalbüminemi, ciddi ödem, intravasküler volüm dengesizliği veya eşlik eden klinik gerekliliklere göre verilmelidir.

Hepatotoksisite, çoğu olguda geri dönüşlüdür; ancak ağır hiperbilirubinemi veya sentez fonksiyon bozukluğu gelişirse asparaginaz dozu ertelenmeli, hepatotoksik eşlikçi ilaçlar gözden geçirilmeli ve enfeksiyon, viral hepatit, safra yolu obstrüksiyonu gibi alternatif nedenler dışlanmalıdır. Tedaviye yeniden başlama kararı bilirubin ve transaminazların düzelme eğilimi, protokoldeki tedavi fazı, hastanın yaşı ve önceki toksisite şiddeti dikkate alınarak verilmelidir. Ağır hepatotoksisite sonrası tekrar uygulama yapılacaksa daha yakın laboratuvar izlemi ve destek tedavi planı ile ilerlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Kidd JG. Regression of transplanted lymphomas induced in vivo by means of normal guinea pig serum. I. Course of transplanted cancers of various kinds in mice and rats given guinea pig serum, horse serum, or rabbit serum. J Exp Med. 1953 Dec 1;98(6):565–82. doi:10.1084/jem.98.6.565 PubMed PMID: 13109110.
2. Broome JD. Evidence that the L-asparaginase of guinea pig serum is responsible for its antilymphoma effects. I. Properties of the L-asparaginase of guinea pig serum in relation to those of the antilymphoma substance. J Exp Med. 1963 Jul 1;118(1):99–120. doi:10.1084/jem.118.1.99 PubMed PMID: 14015821.
3. Mondelaers V, Suciu S, De Moerloose B, Ferster A, Mazingue F, Plat G, et al. Prolonged *versus* standard native *E. coli* asparaginase therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma: final results of the EORTC-CLG randomized phase III trial 58951. Haematologica. 2017 Oct 30;102(10):1727–38. doi:10.3324/haematol.2017.165845
4. European Medicines Agency. Oncaspar 750 U/ml powder for solution for injection/infusion: summary of product charac-

teristics [Internet]. 2020. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/oncaspar-epar-product-information_en.pdf
5. Vrooman LM, Supko JG, Neuberg DS, Asselin BL, Athale UH, Clavell L, et al. *Erwinia* asparaginase after allergy to *E. coli* asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2010 Feb 11;54(2):199–205. doi:10.1002/pbc.22225
6. De Morais S, De Souza T. Human Lasparaginase: Acquiring knowledge of its activation (Review). Int J Oncol. 2021 Feb 24;58(4):11. doi:10.3892/ijo.2021.5191
7. Zhou R, Liang T, Li T, Huang J, Chen C. Possible mechanism of metabolic and drug resistance with L-asparaginase therapy in childhood leukaemia. Front Oncol. 2023 Feb 1;13. doi:10.3389/fonc.2023.1070069
8. Avramis VI, Sencer S, Periclou AP, Sather H, Bostrom BC, Cohen LJ, et al. A randomized comparison of nativeEscherichia coli asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study. Blood. 2002 Mar 15;99(6):1986–94. doi:10.1182/blood.V99.6.1986
9. Angiolillo AL, Schore RJ, Devidas M, Borowitz MJ, Carroll AJ, Gastier-Foster JM, et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Calaspargase Pegol *Escherichia coli* L-Asparaginase in the Treatment of Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia: Results From Children's Oncology Group Study AALL07P4. Journal of Clinical Oncology. 2014 Dec 1;32(34):3874–82. doi:10.1200/JCO.2014.55.5763
10. Huguet F, Chevret S, Leguay T, Thomas X, Boissel N, Escoffre-Barbe M, et al. Intensified Therapy of Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults: Report of the Randomized GRAALL-2005 Clinical Trial. Journal of Clinical Oncology. 2018 Aug 20;36(24):2514–23. doi:10.1200/JCO.2017.76.8192
11. Patel B, Kirkwood AA, Dey A, Marks DI, McMillan AK, Menne TF, et al. Pegylated-asparaginase during induction therapy for adult acute lymphoblastic leukaemia: toxicity data from the UKALL14 trial. Leukemia. 2017 Jan 2;31(1):58–64. doi:10.1038/leu.2016.219
12. Goekbuget N, Baumann A, Beck J, Brueggemann M, Diedrich H, Huettmann A, et al. PEG-Asparaginase Intensification In Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Significant Improvement of Outcome with Moderate Increase of Liver Toxicity In the German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL) Study 07/2003. Blood. 2010 Nov 19;116(21):494–494. doi:10.1182/blood.V116.21.494.494
13. Robin Q.H. Kloos, Ron Mathôt, Rob Pieters, Inge M. van der Sluis. Individualized dosing guidelines for PEGasparaginase and factors influencing the clearance: a population pharmacokinetic model. Haematologica. 2020 Apr 23;106(5):1254–61. doi:10.3324/haematol.2019.242289
14. Maese L, Loh ML, Choi MR, Lin T, Aoki E, Zanette M, et al. Recombinant *Erwinia* asparaginase (JZP458) in acute lymphoblastic leukemia: results from the phase 2/3 AALL1931 study. Blood. 2023 Feb 16;141(7):704–12. doi:10.1182/blood.2022016923
15. Asparaginase. LiverTox®: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16988508 PubMed PMID: 31643807.
16. Schmidt MP, Ivanov AV, Coriu D, Miron IC. L-Asparaginase Toxicity in the Treatment of Children and Adolescents with Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Med. 2021 Sep 26;10(19):4419. doi:10.3390/jcm10194419
17. van der Sluis IM, Vrooman LM, Pieters R, Baruchel A, Escherich G, Goulden N, et al. Consensus expert recommendations for identification and management of asparaginase hypersensitivity and silent inactivation. Haematologica. 2016 Mar 1;101(3):279–85. doi:10.3324/haematol.2015.137380
18. García Morin M, Melero Guardia P, Bardón-Cancho EJ, Zapico Muñiz E, Cela E. Monitoring asparaginase activity to improve the management of patients with acute lymphoblastic leukemia: Experience in one center. Anales de Pediatría (English Edition). 2024 Jan;100(1):65–6. doi:10.1016/j.anpede.2023.09.016

MITOGUAZON

Abdulmunir AZİZY [1]

GİRİŞ

Kanser hücrelerinin hızlı proliferasyonu, yalnızca genetik ve epigenetik değişikliklerle değil, aynı zamanda belirgin metabolik yeniden programlanma ile de yakından ilişkilidir. Bu metabolik adaptasyonlardan biri, hücre büyümesi ve bölünmesi için vazgeçilmez olan poliamin metabolizmasının aktive edilmesidir. Putresin, spermidin ve spermin gibi poliaminler; DNA stabilitesi, kromatin organizasyonu, RNA translasyonu ve hücre döngüsü düzenlenmesinde merkezi roller üstlenir. Malign hücrelerde poliamin sentezinin ve hücre içine alımının artmış olması, bu yolakların terapötik hedef olarak değerlendirilmesine yol açmıştır (1,2). Bu biyolojik zemin üzerinde geliştirilen ilk farmakolojik ajanlardan biri Mitoguazon olmuştur.

Mitoguazon, 1960'lı yıllarda tümör hücrelerinin poliamin bağımlılığını hedeflemek amacıyla sentezlenen sentetik bir guanilhidrazon türevidir (13,17). İlacın geliştirilmesindeki temel rasyonel, poliamin biyosentezinde kritik bir basamak olan S-adenozil-L-metiyonin dekarboksilaz (AdoMetDC) enziminin inhibisyonudur. AdoMetDC, spermidin ve spermin sentezi için gerekli aminopropil donörlerin üretiminden sorumludur ve proliferatif hücrelerde yüksek düzeyde aktive edilir (5). Mitoguazon'un bu enzimi baskılaması sonucunda hücre içi poliamin havuzu azalmakta; buna bağlı olarak DNA sentezi, kromatin stabilitesi ve hücre döngüsü ilerlemesi sekteye uğramaktadır. Bu mekanizma, Mitoguazon'u dönemi için oldukça yenilikçi bir antikanser ajan haline getirmiştir.

Preklinik çalışmalarda Mitoguazon'un lösemi, lenfoma ve bazı solid tümör modellerinde tümör büyümesini baskıladığı ve hücre proliferasyonunu anlamlı ölçüde azalttığı gösterilmiştir (4,7). Bu bulgular doğrultusunda ilaç, 1970'li ve 1980'li yıllarda çeşitli klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir. Ancak erken faz klinik deneyimlerde kullanılan yoğun doz rejimleri, özellikle mukozit, gastrointestinal toksisite ve kemik iliği baskılanması gibi ciddi yan etkilerle ilişkilendirilmiştir (11,15,17). Bu toksisiteler, Mitoguazon'un terapötik penceresini daraltmış ve klinik kullanımının yaygınlaşmasını sınırlamıştır. Buna rağmen, elde edilen klinik veriler, poliamin metabolizmasının insan kanserlerinde hedeflenebilir bir yolak olduğunu açık biçimde ortaya koymuştur.

Günümüzde Mitoguazon, doğrudan klinik kullanımda olan bir antineoplastik ajan olmaktan ziyade, kanser metabolizması alanında tarihsel ve kavramsal bir öncü molekül olarak değerlendirilmektedir. Mitoguazon ile elde edilen deneyimler, daha selektif, daha az toksik ve kombinasyon tedavilerine daha uygun yeni nesil poliamin hedefli ajanların geliştirilmesine zemin hazırlamıştır (8,9). Ayrıca Mitoguazon, kanser biyolojisinde metabolik hedeflemenin potansiyelini gösteren erken dönem bir örnek olarak, translasyonel araştırmalar açısından da önemini korumaktadır. Bu yönüyle Mitoguazon, modern onkolojide kullanılan metabolik tedavi stratejilerinin anlaşılmasında ve tarihsel gelişiminde kilit bir yere sahiptir.

[1] Uzm. Dr., İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Tıbbi Onkoloji Enstitüsü, munir.azizy@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-5068-6472

DOI: 10.37609/akya.4400.c21668

poliamin metabolizmasının gerçekten kanser hücreleri için vazgeçilmez bir hedef olduğu klinik düzeyde anlaşılmıştır. İkinci olarak, metabolik hedeflemenin yalnızca "hedefi inhibe etmek" ile sınırlı kalmaması, seçicilik ve toksisite yönetiminin en az etkinlik kadar önemli olduğu anlaşılmıştır. Mitoguazon'dan elde edilen bu deneyimler, daha selektif AdoMetDC inhibitörlerinin, poliamin transport inhibitörlerinin ve kombinasyon stratejilerinin geliştirilmesine zemin hazırlamıştır.

Sonuç olarak Mitoguazon, doğrudan klinik pratiğe yerleşememiş olsa da, kanser metabolizmasına yönelik modern tedavi yaklaşımlarının entelektüel temelini oluşturan ajanlardan biri olarak önemini korumaktadır. Onun hikâyesi, onkolojide ilerlemenin yalnızca "başarılı ilaçlar" üzerinden değil, neden başarısız olunduğunun doğru anlaşılması üzerinden de mümkün olduğunu göstermektedir. Bu yönüyle Mitoguazon, klinikten çekilmiş bir ilaçtan çok, kanser tedavisinin evriminde öğretici bir kilometre taşıdır

KAYNAKLAR

1. Pegg AE. Polyamine metabolism and its importance in neoplastic growth. Cancer Research. 1988;48: 759–774.
2. Wallace HM, Fraser AV. Polyamine metabolism in cancer. Biochemical Society Transactions. 2003;31: 393–396.
3. Sjoerdsma A, Schechter PJ. Chemotherapy of cancer by inhibition of polyamine biosynthesis. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 1984;35: 287–300.
4. Pegg AE. Inhibition of S-adenosylmethionine decarboxylase as an approach to cancer chemotherapy. Cancer Research. 1986;46: 2969–2976.
5. Pegg AE, Xiong H. Regulation of S-adenosylmethionine decarboxylase. Biochemical Journal. 1996;314: 713–724.
6. Marton LJ, Pegg AE. Polyamines as targets for therapeutic intervention. Annual Review of Pharmacology and Toxicology. 1995;35: 55–91.
7. Casero RA Jr, Marton LJ. Targeting polyamine metabolism and function in cancer and other hyperproliferative diseases. Nature Reviews Drug Discovery. 2007;6: 373–390.
8. Gerner EW, Meyskens FL Jr. Polyamines and cancer: old molecules, new understanding. Nature Reviews Cancer. 2004;4: 781–792.
9. Casero RA Jr, Murray Stewart T, Pegg AE. Polyamine metabolism and cancer: treatments, challenges and opportunities. Nature Reviews Cancer. 2018;18: 681–695.
10. Sjoerdsma A, Schechter PJ. Mechanism of action of methylglyoxal bis(guanylhydrazone). Biochemical Pharmacology. 1982;31: 327–331.
11. O'Shaughnessy JA, et al. Clinical toxicity and pharmacokinetics of mitoguazone. Cancer Chemotherapy and Pharmacology. 1989;24: 123–129.
12. Seiler N, Raul F. Polyamines and apoptosis. Journal of Cellular and Molecular Medicine. 2005;9: 623–642.
13. Freireich EJ, Frei E, Karon M. Methylglyoxal bis(guanylhydrazone): a new agent active against acute myelocytic leukemia. Cancer Chemotherapy Reports. 1962;16: 183–186.
14. Knight WA 3rd, Fabian C, Costanzi JJ, Jones SE, Coltman CA Jr. Methyl-glyoxal bis guanyl hydrazone (MGBG) in lymphoma and Hodgkin's disease. Investigational New Drugs. 1983;1: 235–237.
15. Hart RD, Ohnuma T, Holland JF, et al. Methyl-glyoxal bis(guanylhydrazone) in patients with malignant neoplasms: a phase I re-evaluation. Cancer Treatment Reports. 1982;66: 65–71.
16. Kelsen D, et al. Phase II study of methyl-glyoxal bis(guanylhydrazone) in the treatment of esophageal carcinoma. Cancer Treatment Reports. 1982;66: 1427–1429.
17. Warrell RP Jr, Burchenal JH. Methylglyoxal-bis(guanylhydrazone): current status and future prospects. Journal of Clinical Oncology. 1983;1: 52–65.
18. Forastiere AA, et al. Phase II trial of MGBG in advanced head and neck cancer. Cancer. 1986;58: 2585–2588.
19. Ravry MJ, et al. Phase II evaluation of mitoguazone in cancers of the esophagus, stomach, and pancreas. Cancer Treatment Reports. 1986;70: 533–534.
20. Dabich L, Liepman MK. Cisplatin, VP-16-213 and MGBG combination chemotherapy in refractory lymphoma: a phase II study. Investigational New Drugs. 1988;6: 231–237.
21. Dana B, Dahlberg S, Schnitzer B, et al. Mitoxantrone, cisplatin, and methylglyoxal bis-guanylhydrazone chemotherapy for refractory malignant lymphoma: a Southwest Oncology Group phase II trial. Investigational New Drugs. 1989;7: 247–250.
22. Crown JP, et al. Mitoxantrone, etoposide, mitoguazone and vinblastine chemotherapy in relapsed/refractory lymphoma/Hodgkin: phase I–II. Cancer Chemotherapy and Pharmacology. 1991.
23. Simon MS, et al. Phase II trial of MGBG in refractory small cell lung cancer. Investigational New Drugs. 1990;8(Suppl): S79–S81.
24. Levine AM, et al. Mitoguazone therapy in refractory/relapsed AIDS-related lymphoma: results of a multicenter phase II trial. Journal of Clinical Oncology. 1997;15: 1094–1103.
25. Rizzo JD, et al. Pharmacokinetics and tissue distribution of mitoguazone in AIDS-related lymphoma. Investigational New Drugs. 1996;14: 227–234.
26. Tulpule A, et al. Low-dose CHOP plus mitoguazone in AIDS-related non-Hodgkin lymphoma. Investigational New Drugs. 2004;22: 63–68.
27. Von Hoff DD. MGBG: teaching an old drug new tricks. Annals of Oncology. 1994.
28. Davidson K, et al. Mitoguazone induces apoptosis via a p53-independent mechanism. Anti-Cancer Drugs. 1998;9: 635–640.
29. Simon MS, et al. Neurologic and systemic toxicity of mitoguazone in solid tumors. Investigational New Drugs. 1990;8: 79–84.
30. Aurlien E, Holte H, Pharo A, et al. Combination chemotherapy with mitoguazon, ifosfamide, methotrexate and etoposide (MIME) and G-CSF can efficiently mobilize peripheral blood progenitor cells in patients with Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. Bone Marrow Transplantation. 1998;21: 873–878.

Konu 79

ARSENİK TRİOKSİT

Mustafa DÖNMEZ [1]

MOLEKÜL

Arsenik, yeryüzü kabuğunda yaygın olarak bulunan ve iki bin yıldan uzun süredir insan zehiri ve/veya ilaç olarak kullanılan doğada en bol bulunan 20. elementtir. Arsenik, toprakta ve birçok kaya türünde, özellikle minerallerde ve cevherlerde doğal olarak bulunur. En yaygın arsenik cevherleri arasında, s ırasıyla sarı, kırmızı ve beyaz arsenik olarak adlandırılan orpiment (As_2S_3), realgar (As_4S_4) ve arsenik trioksit (ATO) bulunur(1). Kronik arsenik maruziyeti, genomik instabiliteye ve periferik vasküler hastalıklar, hipertansiyon ve kara ayak gibi çeşitli hastalıkların ortaya çıkmasına neden olabilir(2). Ayrıca arsenik, mesane, akciğer, karaciğer ve cilt kanserine neden olabildiği için güçlü bir kanserojen olarak da kabul edilmektedir(3,4).

Arsenik geleneksel Çin tıbbında 2000 yıldan fazla bir süre boyunca "Pi Shuang" adıyla kullanılmıştır. Arsenik, 19. yüzyılda çeşitli hastalıkların tedavisinde de güçlü bir temel oluşturmuştur; örneğin, arsenik cilt ve meme kanserleri, hipertansiyon, mide ülserleri ve romatizma için etkili bir tedavi ajanı olarak kullanılmıştır. Öte yandan, modern kemoterapinin gelişmesi ve arseniğin neden olduğu toksik olaylarla birlikte, tıpta arsenik kullanımı giderek azalmıştır. Özellikle, Paul Ehrlich tarafından 1910'larda sifilis için bir çare olarak keşfedilen arsenik bazlı ilaç Salvarsan, 1940'larda penisilin ile değiştirilmiştir (5,6).

1970'lerde Harbin Tıp Üniversitesi'ndeki araştırmacıların arsenik trioksit ile akut promyelositer lösemi(APL) üzerine başarılı bir deneme yapmasıyla arsenik trioksit, tıp alanındaki yerini tekrardan almıştır(7,8). Sonuç olarak, Amerika Birleşik Devletleri'nde randomize klinik çalışmalarda arsenik trioksit tedavisinin APL'ye karşı etkinliğinin başarılı bir şekilde doğrulanmasının ardından, Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), Eylül 2000'de ATO'yu APL tedavisi için Trisenox™ (arsenik trioksit enjeksiyonu) olarak onayladı(9). Avrupa Tıbbi Ürünleri Değerlendirme Ajansı (EMEA) da 2002 yılında Trisenox™'u APL tedavisi için onayladı(10).

ETKİ MEKANİZMASI

APL, FAB sınıflandırmasına göre akut miyeloid löseminin (AML) M3 varyantı olarak sınıflandırılır. Kanser biyolojisinde benzersiz bir model sistemdir ve promyelositik lösemi (PML) geninin retinoik asit reseptörü α (RARα) geniyle kaynaşması sonucu oluşan ve hematopoetik progenitör hücrelerin farklılaşmasını engelleyen, sonuç olarak APL'ye yol açan bir PML/RARα kimerik proteininin translasyonuna neden olan, karşılıklı t(15;17) kromozomal translokasyon ile karakterizedir. ATO, APL'ye özgü PML/RARα onkogenik füzyon proteinini hedefleyip parçalanmasını sağlayarak hücresel farklılaşmaya yol açtığı için APL tedavisinde oldukça etkili bir ilaçtır(11).

Zhang *ve ark.* ATO'nun PML'deki sistein kalıntılarına yüksek bağlanma afinitesine sahip olduğunu ve bunun PML ve/veya PML/RARα bozunmasının başlatılmasına yol açabileceğini açıklığa kavuşturmuştur(12,13). Arsenik kaynaklı PML/RARα füzyon protein bozunmasının moleküler mekanizmasına

[1] Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji BD., mustafadonmez1993@gmail.com,ORCID iD: 0009-0006-1205-1464

DOI: 10.37609/akya.4400.c21669

rek yetmezliğinde artmış maruziyet riski göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmiş dozlama ve yakın izlem uygulanmalıdır(23,45). Üremik hastalarda rutin kullanımdan kaçınmakla birlikte, seçilmiş olgularda azaltılmış dozlarla başarılı uygulamalar bildirildiğinden, karar multidisipliner değerlendirme ile verilmelidir(45).

Akut arsenik zehirlenmesi akut gastrointestinal semptomlar, çoklu organ yetmezliği, nöbetler, kas güçsüzlüğü, konfüzyon ve EKG anormallikleri ile kendini gösterebilir. Bu gibi durumlarda ATO tedavisi derhal durdurulmalı, destekleyici bakım ile yoğun bakım koşullarında izlem planlanmalı ve uygun olgularda şelasyon tedavisi düşünülmelidir. Şelasyon tedavisinde dimerkaprol (BAL), unitiyol (DMPS) veya süksimer (DMSA) kullanılabilir(46–48).

KAYNAKLAR

1. P. Kumarathilaka, S. Seneweera, A. Meharg, and J. Bundschuh, "Arsenic speciation dynamics in paddy rice soil-water environment: sources, physico-chemical, and biological factors - A review," *Water Res.*, vol. 140, pp. 403–414, Sep. 2018, doi: 10.1016/j.watres.2018.04.034.
2. Q. Zhou and S. Xi, "A review on arsenic carcinogenesis: Epidemiology, metabolism, genotoxicity and epigenetic changes," *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, vol. 99, pp. 78–88, Nov. 2018, doi: 10.1016/j.yrtph.2018.09.010.
3. K. S. Mohammed Abdul, S. S. Jayasinghe, E. P. S. Chandana, C. Jayasumana, and P. M. C. S. De Silva, "Arsenic and human health effects: A review," *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, vol. 40, no. 3, pp. 828–846, Nov. 2015, doi: 10.1016/j.etap.2015.09.016.
4. I. Khairul, Q. Q. Wang, Y. H. Jiang, C. Wang, and H. Naranmandura, "Metabolism, toxicity and anticancer activities of arsenic compounds," *Oncotarget*, vol. 8, no. 14, pp. 23905–23926, Apr. 2017, doi: 10.18632/oncotarget.14733.
5. S. M. Aronson, "Arsenic and old myths.," *R. I. Med.*, vol. 77, no. 7, pp. 233–4, Jul. 1994.
6. M. Hoonjan, V. Jadhav, and P. Bhatt, "Arsenic trioxide: insights into its evolution to an anticancer agent," *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry*, vol. 23, no. 3, pp. 313–329, May 2018, doi: 10.1007/s00775-018-1537-9.
7. Z. X. Shen *et al.*, "Use of arsenic trioxide (As2O3) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL): II. Clinical efficacy and pharmacokinetics in relapsed patients.," *Blood*, vol. 89, no. 9, pp. 3354–60, May 1997.
8. K. C. *et al.*, "Systemic availability of arsenic from oral arsenic-trioxide used to treat patients with hematological malignancies," *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 58, no. 8, pp. 521–526, Nov. 2002, doi: 10.1007/s00228-002-0514-x.
9. S. L. Soignet *et al.*, "United States Multicenter Study of Arsenic Trioxide in Relapsed Acute Promyelocytic Leukemia," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 19, no. 18, pp. 3852–3860, Sep. 2001, doi: 10.1200/JCO.2001.19.18.3852.
10. K. C. *et al.*, "Systemic availability of arsenic from oral arsenic-trioxide used to treat patients with hematological malignancies," *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 58, no. 8, pp. 521–526, Nov. 2002, doi: 10.1007/s00228-002-0514-x.
11. H. de Thé, P. P. Pandolfi, and Z. Chen, "Acute Promyelocytic Leukemia: A Paradigm for Oncoprotein-Targeted Cure," *Cancer Cell*, vol. 32, no. 5, pp. 552–560, Nov. 2017, doi: 10.1016/j.ccell.2017.10.002.
12. C. Wang *et al.*, "Involvement of PML-I in reformation of PML nuclear bodies in acute promyelocytic leukemia cells by leptomycin B," *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, vol. 384, p. 114775, Dec. 2019, doi: 10.1016/j.taap.2019.114775.
13. X.-W. Zhang *et al.*, "Arsenic Trioxide Controls the Fate of the PML-RARα Oncoprotein by Directly Binding PML," *Science (1979).*, vol. 328, no. 5975, pp. 240–243, Apr. 2010, doi: 10.1126/science.1183424.
14. M. Niwa-Kawakita, O. Ferhi, H. Soilihi, M. Le Bras, V. Lallemand-Breitenbach, and H. de Thé, "PML is a ROS sensor activating p53 upon oxidative stress," *Journal of Experimental Medicine*, vol. 214, no. 11, pp. 3197–3206, Nov. 2017, doi: 10.1084/jem.20160301.
15. Y. Liu *et al.*, "Manipulating PML SUMOylation via Silencing UBC9 and RNF4 Regulates Cardiac Fibrosis," *Molecular Therapy*, vol. 25, no. 3, pp. 666–678, Mar. 2017, doi: 10.1016/j.ymthe.2016.12.021.
16. S. Hirano, O. Udagawa, Y. Kobayashi, and A. Kato, "Solubility changes of promyelocytic leukemia (PML) and SUMO monomers and dynamics of PML nuclear body proteins in arsenite-treated cells," *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, vol. 360, pp. 150–159, Dec. 2018, doi: 10.1016/j.taap.2018.10.001.
17. P. Isakson, M. Bjørås, S. O. Bøe, and A. Simonsen, "Autophagy contributes to therapy-induced degradation of the PML/RARA oncoprotein," *Blood*, vol. 116, no. 13, pp. 2324–2331, Sep. 2010, doi: 10.1182/blood-2010-01-261040.
18. Z. Wang *et al.*, "Autophagy regulates myeloid cell differentiation by p62/SQSTM1-mediated degradation of PML-RARα oncoprotein," *Autophagy*, vol. 7, no. 4, pp. 401–411, Apr. 2011, doi: 10.4161/auto.7.4.14397.
19. V. Lallemand-Breitenbach *et al.*, "Arsenic degrades PML or PML–RARα through a SUMO-triggered RNF4/ubiquitin-mediated pathway," *Nat. Cell Biol.*, vol. 10, no. 5, pp. 547–555, May 2008, doi: 10.1038/ncb1717.
20. M. Sharma *et al.*, "A randomized phase 2 trial of a preparative regimen of bortezomib, high-dose melphalan, arsenic trioxide, and ascorbic acid," *Cancer*, vol. 118, no. 9, pp. 2507–2515, May 2012, doi: 10.1002/cncr.26517.
21. C.-C. Lin, C. Hsu, C.-H. Hsu, W.-L. Hsu, A.-L. Cheng, and C.-H. Yang, "Arsenic trioxide in patients with hepatocellular carcinoma: a phase II trial," *Invest. New Drugs*, vol. 25, no. 1, pp. 77–84, Feb. 2007, doi: 10.1007/s10637-006-9004-9.
22. S. Lehmann, S. Bengtzen, A. Paul, B. Christensson, and C. Paul, "Effects of arsenic trioxide (As_2O_3) on leukemic cells from patients with non-M3 acute myelogenous leukemia: studies of cytotoxicity, apoptosis and the pattern of resistance," *Eur. J. Haematol.*, vol. 66, no. 6, pp. 357–364, Jun. 2001, doi: 10.1034/j.1600-0609.2001.066006357.x.
23. Q. Q. Wang, H. Y. Hua, H. Naranmandura, and H.-H. Zhu, "Balance between the toxicity and anticancer activity of arsenic trioxide in treatment of acute promyelocytic leukemia," *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, vol. 409, p. 115299, Dec. 2020, doi: 10.1016/j.taap.2020.115299.
24. S. L. Soignet *et al.*, "United States Multicenter Study of Arsenic Trioxide in Relapsed Acute Promyelocytic Leukemia," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 19, no. 18, pp. 3852–3860, Sep. 2001, doi: 10.1200/JCO.2001.19.18.3852.
25. F. Lo-Coco *et al.*, "Retinoic Acid and Arsenic Trioxide for Acute Promyelocytic Leukemia," *New England Journal of Medicine*, vol. 369, no. 2, pp. 111–121, Jul. 2013, doi: 10.1056/NEJMoa1300874.

26. A. K. Burnett *et al.*, "Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): results of a randomised, controlled, phase 3 trial," *Lancet Oncol.*, vol. 16, no. 13, pp. 1295–1305, Oct. 2015, doi: 10.1016/S1470-2045(15)00193-X.
27. N. Russell *et al.*, "Attenuated arsenic trioxide plus ATRA therapy for newly diagnosed and relapsed APL: long-term follow-up of the AML17 trial," *Blood*, vol. 132, no. 13, pp. 1452–1454, Sep. 2018, doi: 10.1182/blood-2018-05-851824.
28. B. L. Powell *et al.*, "Arsenic trioxide improves event-free and overall survival for adults with acute promyelocytic leukemia: North American Leukemia Intergroup Study C9710.," *Blood*, vol. 116, no. 19, pp. 3751–7, Nov. 2010, doi: 10.1182/blood-2010-02-269621.
29. M. A. Kutny *et al.*, "Assessment of Arsenic Trioxide and All-trans Retinoic Acid for the Treatment of Pediatric Acute Promyelocytic Leukemia," *JAMA Oncol.*, vol. 8, no. 1, p. 79, Jan. 2022, doi: 10.1001/jamaoncol.2021.5206.
30. M. Stahl and M. S. Tallman, "Differentiation syndrome in acute promyelocytic leukaemia," *Br. J. Haematol.*, vol. 187, no. 2, pp. 157–162, Oct. 2019, doi: 10.1111/bjh.16151.
31. E. M. Rego and G. C. De Santis, "DIFFERENTIATION SYNDROME IN PROMYELOCYTIC LEUKEMIA : CLINICAL PRESENTATION, PATHOGENESIS AND TREATMENT," *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.*, vol. 3, no. 1, p. e2011048, Oct. 2011, doi: 10.4084/mjhid.2011.048.
32. M. A. Sanz and P. Montesinos, "How we prevent and treat differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia.," *Blood*, vol. 123, no. 18, pp. 2777–82, May 2014, doi: 10.1182/blood-2013-10-512640.
33. P.-Z. Chen, Y.-J. Wu, C.-C. Wu, and Y.-W. Wang, "Bradycardia during Induction Therapy with All- *trans* Retinoic Acid in Patients with Acute Promyelocytic Leukemia: Case Report and Literature Review," *Case Rep. Hematol.*, vol. 2018, pp. 1–6, Jun. 2018, doi: 10.1155/2018/4938797.
34. G. J. Roboz *et al.*, "Prevalence, Management, and Clinical Consequences of QT Interval Prolongation During Treatment With Arsenic Trioxide," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 32, no. 33, pp. 3723–3728, Nov. 2014, doi: 10.1200/JCO.2013.51.2913.
35. U. Platzbecker *et al.*, "Improved Outcomes With Retinoic Acid and Arsenic Trioxide Compared With Retinoic Acid and Chemotherapy in Non–High-Risk Acute Promyelocytic Leukemia: Final Results of the Randomized Italian-German APL0406 Trial," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 35, no. 6, pp. 605–612, Feb. 2017, doi: 10.1200/JCO.2016.67.1982.
36. V. Mathews *et al.*, "Hepatotoxicity profile of single agent arsenic trioxide in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia, its impact on clinical outcome and the effect of genetic polymorphisms on the incidence of hepatotoxicity," *Leukemia*, vol. 20, no. 5, pp. 881–883, May 2006, doi: 10.1038/sj.leu.2404165.
37. H.-H. Zhu *et al.*, "Oral arsenic plus retinoic acid versus intravenous arsenic plus retinoic acid for non-high-risk acute promyelocytic leukaemia: a non-inferiority, randomised phase 3 trial," *Lancet Oncol.*, vol. 19, no. 7, pp. 871–879, Jul. 2018, doi: 10.1016/S1470-2045(18)30295-X.
38. M. R. Karagas, A. Gossai, B. Pierce, and H. Ahsan, "Drinking Water Arsenic Contamination, Skin Lesions, and Malignancies: A Systematic Review of the Global Evidence," *Curr. Environ. Health Rep.*, vol. 2, no. 1, pp. 52–68, Mar. 2015, doi: 10.1007/s40572-014-0040-x.
39. H. Gill *et al.*, "Long-term outcome of relapsed acute promyelocytic leukemia treated with oral arsenic trioxide-based reinduction and maintenance regimens: A 15-year prospective study," *Cancer*, vol. 124, no. 11, pp. 2316–2326, Jun. 2018, doi: 10.1002/cncr.31327.
40. Y. Jiang and L. Ji, "Severe Wernicke encephalopathy and acute pancreatitis due to all-trans-retinoic acid and arsenic trioxide during treatment of acute promyelocytic leukaemia: a case report," *Journal of International Medical Research*, vol. 48, no. 9, Sep. 2020, doi: 10.1177/0300060520959487.
41. S.-F. Yip, Y.-M. Yeung, and E.-Y.-K. Tsui, "Severe neurotoxicity following arsenic therapy for acute promyelocytic leukemia: potentiation by thiamine deficiency," *Blood*, vol. 99, no. 9, pp. 3481–3482, May 2002, doi: 10.1182/blood-2001-12-0325.
42. W.-Y. AU and Y.-L. KWONG, "Arsenic trioxide: safety issues and their management," *Acta Pharmacol. Sin.*, vol. 29, no. 3, pp. 296–304, Mar. 2008, doi: 10.1111/j.1745-7254.2008.00771.x.
43. Q. Wu *et al.*, "Improved prevention and treatment strategies for differentiation syndrome contribute to reducing early mortality in patients with acute promyelocytic leukemia," *Blood Cancer J.*, vol. 14, no. 1, p. 113, Jul. 2024, doi: 10.1038/s41408-024-01074-y.
44. J. W. Singer, "Cardiac toxicity of arsenic trioxide.," *Blood*, vol. 98, no. 5, pp. 1633; author reply 1633-4, Sep. 2001.
45. W.-Y. Au, G. T. Cheung, T. W. Yuen, C. R. Kumana, and Y.-L. Kwong, "Successful treatment of relapsed acute promyelocytic leukemia in a patient receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis with oral arsenic trioxide.," *Arch. Intern. Med.*, vol. 165, no. 9, pp. 1067–8, May 2005, doi: 10.1001/archinte.165.9.1067.
46. M. J. Kosnett, "The role of chelation in the treatment of arsenic and mercury poisoning.," *J. Med. Toxicol.*, vol. 9, no. 4, pp. 347–54, Dec. 2013, doi: 10.1007/s13181-013-0344-5.
47. H. EAGLE and H. J. MAGNUSON, "The systematic treatment of 227 cases of arsenic poisoning (encephalitis, dermatitis, blood dyscrasias, jaundice, fever) with 2,3-demercaptopropanol (BAL).," *Am. J. Syph. Gonorrhea Vener. Dis.*, vol. 30, no. 5, pp. 420–41, Sep. 1946.
48. M. W. Lai, E. W. Boyer, M. E. Kleinman, N. M. Rodig, and M. B. Ewald, "Acute arsenic poisoning in two siblings.," *Pediatrics*, vol. 116, no. 1, pp. 249–57, Jul. 2005, doi: 10.1542/peds.2004-1957.