CİLT 2

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)
978-625-362-324-1 (2.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.4435

Kütüphane Kimlik Kartı
Onkolojik İlaçlar: Etki Mekanizmaları ve Yan Etki Yönetimi / ed. Abdullah Sakin, Melih Şimşek.
Ankara : Akademisyen Yayınevi Kitabevi, 2026.
c. <2> (912 s.) : şekil, tablo. ; 195x275 mm.
Kaynakça ve İndeks var.
ISBN 9786253623227 (Tk)
9786253623241 (2.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 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

Yazarlar

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Süheyla ATAK
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Tıp Fakültesi

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

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

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

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

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

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

Gözde BALKAYA AYKUT
Ümraniye Eğitim ve Araştırma 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. Aziz BATU
İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitiüsü, Tıbbi Onkoloji Enstitüsü

İsmail BAYRAKÇI
Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji AD.

Uzm. Dr. Elif BAYRAKTAR
Atatürk Üniversitesi

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

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

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

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

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

Süleyman CAN
Siirt Eğitim ve Araştırma Hastanesi

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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.

Ebru ENGİN DELİPOYRAZ
İstanbul Medipol Üniversitesi

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

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

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

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

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

Damla GÜNENÇ EŞİM
İzmir Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji BD.

Uzm. Dr. Ali Fuat GÜRBÜZ
Konya Şehir 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

Özgür HAN
İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

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

Uzm. Dr. Elif HAZNEDAROĞLU BENLİOĞLU
Etlik Şehir 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

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

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

Uzm. Dr. Esra Şazimet KARS
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi

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

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

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

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

Dr. Sezen KOCA
Adana Şehir Hastanesi

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

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

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

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

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

Ceren MORDAĞ ÇİÇEK
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji

Uzm. Dr. Hülya ODABAŞI BÜKÜN
Uludağ Üniversitesi 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

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

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. Fariz Emrah ÖZKAN
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıbbi Onkoloji

Uzm. Dr. Uğur ÖZKERİM
Kartal Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi

Semih SAĞIR
İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Medikal Onkoloji

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

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

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

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

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

Uzm. Dr. Güler Nur TEKÜSTÜN
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi

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

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

Dr. İrem TURGUT YEĞEN
Selçuk Üniversitesi Tıbbi Onkoloji

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

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

Bekir UCUN
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji

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

Şendağ YASLIKAYA
Giresun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Medikal Onkoloji Kliniği

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 Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

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

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

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

Uzm. Dr. Dila Elifsu YÜKSEKLİ
Istanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü

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

KISIM 2

HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLER (TARGETED THERAPY)

BÖLÜM 8 TİROZİN KINAZ İNHIBITÖRLERİ (TKI)
BÖLÜM 9 EGFR İNHİBİTÖRLERİ
BÖLÜM 10 BRAF İNHİBİTÖRLERİ
BÖLÜM 11 MEK İNHİBİTÖRLERİ
BÖLÜM 12 ALK İNHİBİTÖRLERİ
BÖLÜM 13 HEDGEHOG İNHİBİTÖRLERİ
BÖLÜM 14 İDH1 İNHİBİTÖRLERİ
BÖLÜM 15 CDK4/6 İNHİBİTÖRLERİ
BÖLÜM 16 PIK3 INHIBITÖRLERİ
BÖLÜM 17 İNTRK İNHİBİTÖRLERİ
BÖLÜM 18 RET İNHİBİTÖRLERİ
BÖLÜM 19 FGFR İNHİBİTÖRLERİ
BÖLÜM 20 CSF1R İNHİBİTÖRÜ
BÖLÜM 21 KRASG12C İNHİBİTÖRLERİ
BÖLÜM 22 MONOKLONAL VE BİSPESİFİK ANTİKORLAR
BÖLÜM 23 BIYOTERAPÖTIKLER
BÖLÜM 24 MTOR İNHİBİTÖRLERİ
BÖLÜM 25 PARP İNHIBITÖRLERI
BÖLÜM 26 ANJIYOGENEZ İNHIBITÖRLERI
BÖLÜM 27 HİSTONDEASETİLAZ İNHİBİTÖRLERI
BÖLÜM 28 ANTİKOR-İLAÇ KONJUGATLARI

BÖLÜM 8

TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRLERİ (TKI)

» **KONU 80 İmatinib**
Aziz BATU

» **KONU 81 Dasatinib**
Merve KUDAY ÖZKAN

» **KONU 82 Nilotinib**
Ali TÜRKER

» **KONU 83 Sunitinib**
Yasin Emrah SOYLU

» **KONU 84 Sorafenib**
Zeliha BİRSİN

» **KONU 85 Lapatinib**
Aslı Nur AVCI YÜCEL

» **KONU 86 Fruquintinib**
Cevat İLTERİŞ KIKILI

» **KONU 87 Avutometinib**
Gözde BALKAYA AYKUT

» **KONU 88 Defaktinib**
Ceren MORDAĞ ÇİÇEK

» **KONU 89 Regorafenib**
Bekir UCUN

» **KONU 90 Vandetanib**
Mehmet Cem FİDAN

» **KONU 91 Kabozantinib**
Sezen KOCA

» **KONU 92 Aksitinib**
Süheyla ATAK

» **KONU 93 Tivozanib**
Emre EKEN

» **KONU 94 Pazopanib**
Burcu ARSLAN BENLİ

» **KONU 95 Lenvatinib**
Güler Nur TEKÜSTÜN

» **KONU 96 Capmatinib**
İsmail BAYRAKÇI

» **KONU 97 Tepotinib (Tepmetko)**
Semih SAĞIR

» **KONU 98 RİPRETİNİB**
Süleyman CAN

» **KONU 99 Zongertinib**
Kübra CANASLAN

» **KONU 100 Sevabertinib**
Esra Şazimet KARS

» **KONU 101 Selumetinib**
Şendağ YASLIKAYA

» **KONU 102 Divarasib**
Ebru ENGİN DELİPOYRAZ

» **KONU 103 Zanzalintinib**
Damla GÜNENÇ EŞİM

» **KONU 104 Avapritinib**
Can CANGÜR

» **KONU 105 Pırotinib (Pyrotinib)**
Engin ÇEŞMECİ

» **KONU 106 Anlotinib**
İrem TURGUT YEĞEN

» **KONU 107 Enasidenib**
Altay ALİYEV

İMATİNİB

Aziz BATU [1]

İMATİNİB

İmatinib mesilat, başta BCR-ABL tirozin kinaz olmak üzere PDGFR ve c-KIT gibi çeşitli tirozin kinaz reseptörlerini inhibe eden, çoklu hedefli bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Bu etkisi sayesinde kronik miyeloid lösemi (KML), Philadelphia kromozomu pozitif lösemiler ve gastrointestinal stromal tümörler (GİST) başta olmak üzere çeşitli malignitelerde hücre içi sinyal iletim yollarını baskılayarak tümör hücrelerinin proliferasyonunu inhibe eder ve apoptozu indükler (1,2,3).

ETKİ MEKANİZMASI

İmatinib, 2-fenilaminopirimidin türevi bir molekül olup tirozin kinaz enzimlerinin aktivitesini inhibe eder. Tirozin kinazlar, ATP'den fosfat grubunu tirozin rezidülerine transfer ederek hücre büyümesi, proliferasyonu, apoptozis ve hücre içi sinyal iletiminde kritik rol oynayan enzimlerdir (4,6). İmatinibin özgüllük gösterdiği tirozin kinazlar arasında ABL, c-KIT ve PDGFR yer almaktadır (4,5).

BCR-ABL tirozin kinazın aktivasyonunda Asp-Phe-Gly (DFG) motifinin konformasyonu belirleyicidir. Enzimin aktif hali "DFG-in", inaktif hali ise "DFG-out" konformasyonudur. İmatinib, yalnızca ATP bağlanma bölgesine değil, aynı zamanda DFG-out konformasyonunda ortaya çıkan hidrofobik bölgeye bağlanarak enzimi inaktif konformasyonda tirozin kinaz aktivitesini baskılar (4,5). İmatinibin yeni sentezlenen BCR-ABL kinaza bağlanarak fosforilasyon gerçekleşmeden enzimin aktif hale geçmesini engelleyebilmektedir (4,6).

BCR-ABL füzyon proteinleri başlıca p190 ve p210 izoformları şeklinde eksprese edilir. Philadelphia kromozomu taşıyan hücrelerde artmış proliferasyon ve apoptozise karşı direnç gelişmesi bu mekanizmaya bağlıdır (6). Bu patogenetik süreçlerin aydınlatılması, imatinibin spesifik bir BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörü olarak geliştirilmesini mümkün kılmıştır (1,4).

DİRENÇ MEKANİZMALARI

BCR-ABL Bağımlı Direnç Mekanizmaları

ABL kinaz bölgesinde gelişen mutasyonlar enzimin konformasyonunu değiştirerek imatinibin bağlanmasını engeller (7,8). En sık bildirilen mutasyonlar M244V, G250E, Y253F/H, E255K/V, T315I, M351T ve F359V olup, bu mutasyonlar direnç olgularının %85'inden fazlasını oluşturur (18).

Özellikle T315I mutasyonu, hidrojen bağlarının kaybı ve sterik engel oluşturması nedeniyle imatinib direncinin en önemli nedenlerinden biridir (19,21). Günümüzde ABL kinaz bölgesinde imatinib direncine yol açan 17'den fazla nokta mutasyonu tanımlanmıştır (20).

[1] Uzm. Dr., İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Tıbbi Onkoloji Enstitüsü, munir.azizy@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-5068-6472

DOI: 10.37609/akya.4435.c21672

kardiyak fonksiyonlarını takibidir.Kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesi ve eğer bozulma görülürse imatinibin kesilmesi gerekebilir(7,37)

5.Kas ve iskelet sistemi yan etkilerin yönetimi

Kalsiyum ve magnezyum gibi biyokşmyasal testlerin düzeylerinin değerlendirilmesi gereklidir. Gereğinde elektrolit replasmanı yapılabilir. Hidrasyonun artırılması, germe egzersizleri ve bazı durumlarda tonik su kullanımı faydalı olabilir. Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar verileblir.Gerekli durumlarda doz modifikasyonu yapılablir(3).

6.Hepatotoksitenin yönetimi

Düzenli karaciğer fonksiyon testleri takibi yapılmalıdır. Grade ≥3 hepatotoksisitede tedavi kesilmesi gereklidir. Enzimler normale döndükten sonra düşük dozla yeniden imatinib başlanabilir(5).

7.Diğer yan etkilerin yönetimi

Kardiyak yan etki yönetimi için ekokardiyografi yapılması bellirli aralıklarla yapılmasında fayda vardır.

Bazı durumlar acil değerlendirme ve genellikle kalıcı tedavi kesilmesini gerektirir (7,37). Yorgunlukta tedavi edilemezse tedaviye kısa süreli ara verilebilir.

KAYNAKLAR

1. Druker BJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2001;344(14):1031–1037.
2. O'Brien SG, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2003;348(11):994–1004.
3. Demetri GD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med.* 2002;347(7):472–480.
4. Schindler T, et al. Structural mechanism for STI-571 inhibition of abelson tyrosine kinase. *Science.* 2000;289(5486):1938–1942.
5. Nagar B, et al. Crystal structures of the kinase domain of c-Abl in complex with the small molecule inhibitors PD173955 and imatinib (STI-571). *Cancer Res.* 2002;62(15):4236–4243.
6 Deininger MW, et al. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood.* 2000;96(10):3343–3356.
7. Gorre ME, et al. Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification. *Science.* 2001;293(5531):876–880.
8. Shah NP, et al. Multiple BCR-ABL kinase domain mutations confer polyclonal resistance to the tyrosine kinase inhibitor imatinib. *Cancer Cell.* 2002;2(2):117–125.
9. Branford S, et al. Detection of BCR-ABL mutations in patients with CML treated with imatinib. *Blood.* 2003;102(1):276–283.
10. Blanke CD, et al. Phase III randomized intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic GIST. *J Clin Oncol.* 2008;26(4):626–632.
11. Larson RA, et al. Imatinib pharmacokinetics and its correlation with clinical response in CML. *Blood.* 2008;111(8):4022–4028.
12. Graham SM, et al. Primitive, quiescent, Philadelphia-positive stem cells are insensitive to STI571. *Blood.* 2002;99(1):319–325.
13. Holyoake TL, et al. Elucidating critical mechanisms of resistance to imatinib in CML. *Blood.* 2005;105(4):1528–1537.
14. Corbin AS, et al. BCR-ABL kinase domain mutants associated with imatinib resistance. *Blood.* 2003;101(11):4611–4614.
15. Gambacorti-Passerini C, et al. Alpha1 acid glycoprotein binds to imatinib and reduces cellular uptake. *Blood.* 2000;95(11):3613–3619.
16. Yamada O, et al. STAT5 activation induces imatinib resistance via transcriptional regulation of MDR1. *Leukemia.* 2008;22(4):846–854.
17. Azam M, et al. Mechanisms of autoinhibition and STI-571 resistance revealed by mutagenesis of BCR-ABL. *Cell.* 2003;112(6):831–843.
18. Branford S, et al. Monitoring chronic myeloid leukemia therapy by real-time quantitative PCR. *Blood.* 1999;94(10):3483–3491.
19. Gorre ME, et al. BCR-ABL point mutations confer clinical resistance to imatinib. *Science.* 2001;293(5531):876–880.
20. Soverini S, et al. ABL mutations in late chronic phase CML patients treated with imatinib. *Blood.* 2005;105(11):4546–4554.
21. Shah NP, et al. Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor. *Science.* 2004;305(5682):399–401.
22. Cowan-Jacob SW, et al. Structural biology contributions to the discovery of drugs to treat CML. *Acta Crystallogr D.* 2007;63:80–93.
23. Pluk H, et al. Autoinhibition of c-Abl. *Cell.* 2002;108(2):247–259.
24. Hayette S, et al. A novel frameshift mutation of the BCR-ABL kinase domain associated with imatinib resistance. *Leukemia.* 2004;18(1):186–188.
25. Mahon FX, et al. Selection and characterization of BCR-ABL positive cell lines with differential sensitivity to STI571. *Blood.* 2000;96(3):1070–1079.
26. Druker BJ, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for CML. *N Engl J Med.* 2006;355(23):2408–2417.
27. ClinicalTrials.gov: NCT02260505. IMADGIST – Randomized Phase III Trial.
28. PubMed Abstract 2024. A randomized study of 6 vs 3 years of adjuvant imatinib in high-risk GIST.
29. ESMO 2024. Extended maintenance imatinib reduces recurrence risk.
30. ESMO Sarcoma News. Prolonged adjuvant imatinib shows promise.
31. DeMatteo RP, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localized primary GIST. *Lancet.* 2009;373(9669):1097–1104.
32. Ottmann OG, et al. Imatinib compared with chemotherapy as front-line treatment of Ph+ ALL. *Blood.* 2007;109(2):514–521.
33. McArthur GA, et al. Molecular and clinical analysis of DFSP treated with imatinib. *J Clin Oncol.* 2005;23(4):866–873.
34. Alberts DS, et al. Phase II trial of imatinib mesylate in recurrent ovarian and primary peritoneal carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2007;104(2):422–426.
35. Deininger MW, et al. Practical management of patients with CML receiving imatinib. *J Clin Oncol.* 2003;21(8):1637–1647.
36. Lacouture ME. Dermatologic toxicities of targeted anticancer therapies. *N Engl J Med.* 2006;354(25):2651–2662.
37. Atallah E, et al. Congestive heart failure is a rare event in patients receiving imatinib therapy. *Blood.* 2007;110(4):1233–1237.

DASATİNİB

Merve KUDAY ÖZKAN [1]

MOLEKÜL BİLGİLERİ

Dasatinib (BMS-354825), oral yolla kullanılan, küçük moleküllü, ikinci kuşak bir tirozin kinaz inhibitörüdür ve kimyasal olarak tiyazolilamin türevi bir bileşik sınıfına aittir (3). Molekülün geliştirilmesindeki temel paradigma, yalnızca BCR-ABL'yi hedeflemekten ziyade, lösemik hücre biyolojisinde özellikle ilerlemiş faz ve lenfoid blast dönüşümde rolü artan SRC ailesi kinazlarını da güçlü biçimde baskılayan "çift yönlü" bir inhibitör elde etmektir.

Dasatinibin klinik olarak "çok hedefli" görünümü, BCR-ABL inhibisyonunun yanı sıra SRC ailesi, c-KIT, PDGFR gibi çeşitli kinazlar üzerindeki inhibitör etkileriyle ilişkilidir. Bu durum ilacın hem etkinlik spektrumunu hem de toksisite profilini şekillendiren biyolojik bir arka plan oluşturur (14).

Kimyasal proteomik yaklaşımlar, dasatinibin hücre içi hedef repertuarının imatinib ve nilotinibe kıyasla daha geniş olabildiğini göstermiş; bu geniş hedefleme penceresinin klinikte kimi zaman avantaj kimi zaman da dezavantaj olarak yansıdığı düşünülmüştür (14).

Farmakodinamik açıdan dasatinib, BCR-ABL üzerinde çok düşük nanomolar konsantrasyonlarda güçlü fosforilasyon baskılanması sağlayabilen ajanlardan biridir. İmatinib ile karşılaştırıldığında BCR-ABL inhibitör gücünün daha yüksek olması, özellikle erken dönemde hızlı sitogenetik ve moleküler yanıtların biyolojik zeminini açıklayan başlıca özelliklerden biri olarak kabul edilir (1,2).

Bununla birlikte "güç" tek başına klinik sonuçları belirlemez; esas belirleyici, hedef kinazın hücre içi sinyal ağları üzerindeki baskılanma derinliği, sürekliliği ve bunu dengeleyen tolerabilite penceresidir. Dasatinib, nispeten kısa plazma yarılanma ömrüne karşın, hücre içi sinyalizasyon üzerinde kalıcı bir farmakodinamik iz bırakabilmekte ve bu sayede pratikte günde tek doz rejimle (KML kronik fazında 100 mg/gün) güçlü klinik etkinlik sağlanabilmektedir (2,15).

Farmakokinetik olarak ise dasatinib oral alım sonrası hızlı emilir, maksimum plazma konsantrasyonuna genellikle 0,5–3 saat içinde ulaşır. Metabolizma başlıca CYP3A4 aracılığı ile gerçekleşir ve eliminasyon çok basamaklı bir süreç gösterir (15). Bu farmakokinetik çerçeve, klinikte iki kritik sonuç doğurur. Birincisi, güçlü CYP3A4 inhibitörleri veya indükleyicileri ile birlikte kullanım maruziyeti anlamlı biçimde değiştirebilir; bu nedenle eş zamanlı ilaçların dikkatle gözden geçirilmesi,etkinlik kaybı ve toksisite artışı risklerini azaltmak için esastır (16).

İkincisi, mide asiditesini azaltan ajanlar ile birlikte kullanım emilimi azaltabilir; bu durum klinikte beklenenden düşük moleküler yanıt gibi senaryolara zemin hazırlayabileceğinden, mümkün olduğunca kaçınılması veya uygun zamanlamayla yönetilmesi önerilir (16,17). Ürün bilgileri ve düzenleyici dokümanlar, hem endikasyonların hem de güvenlilik uyarılarının çerçevesini belirleyerek günlük klinik pratiğe yön verir (16,18).

[1] Uzm. Dr., Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıbbi Onkoloji, mervekuday@gmail.com, ORCID iD: 0009-0005-2873-2945

DOI: 10.37609/akya.4435.c21673

hemodinamik değişikliklere yol açabilmesidir Klinik pratiğin önemli bir tuzağı, dasatinib kullanan hastada dispneyi otomatik olarak plevral efüzyona bağlamaktır; oysa efüzyon eşlik etmeksizin de PAH gelişebilir. Bu nedenle dispne değerlendirmesi yapılmalı; oksijen satürasyonu, efor testi, ekokardiyografi ve gerekirse ileri testler doğru zamanda devreye sokulmalıdır (16).

Kanama ve trombosit fonksiyon bozukluğu yönetiminde, yalnızca trombosit sayısına değil klinik kanama bulgularına ve eş zamanlı ilaçlara odaklanmak gerekir. Antikoagülan veya antiagregan tedavi alan hastalarda mukozal kanamalar daha sık sorun oluşturabilir; bu durumda kanama riskini artıran eşlik eden faktörler düzeltilmeli ve gerekiyorsa ilgili branşlarla birlikte antitrombotik strateji yeniden değerlendirilmelidir (16,18).

İlaç etkileşimleri ve emilim yönetimi, dasatinibin klinik etkinliği kadar toksisite profilini de etkileyebilir. CYP3A4 üzerinden metabolizma nedeniyle güçlü inhibitör/indükleyiciler ile birlikte kullanımda maruziyet değişebilir; ayrıca asit baskılayıcı ajanlar emilimi azaltabileceğinden özellikle proton pompa inhibitörleri ile eş zamanlı kullanımda dikkat gerekir (16,17). Bu nedenle ilaç listesi her vizitte güncellenmeli, reçetesiz ve bitkisel ürünler dahil sorgulanmalıdır. Bu yaklaşımın pratik faydası iki yönlüdür: bir yandan beklenmedik toksisite artışını önler, diğer yandan yetersiz yanıt görülen hastada farmakokinetik nedenleri ortaya çıkararak gereksiz erken TKİ değişimini önleyebilir (16,17).

Enfeksiyon riskini azaltmak için nötropenik hastalarda erken ateş değerlendirmesi, uygun aşılama ve risk temelli profilaksi stratejileri kurum pratiğine ve hastanın risk profiline göre planlanmalıdır (16). Özellikle Ph+ ALL tedavi stratejilerinde kombine tedaviler ve immünoterapi ardışıklığı söz konusu olduğunda, enfeksiyon riski çok katmanlı hale gelir; bu nedenle multidisipliner yaklaşım ve standart destek protokolleri tedavinin başarısında belirleyicidir (11,13).

Sonuç olarak dasatinibin yan etki yönetimi; sistematik izlem, erken tanı, doz modifikasyonu, etkileşim yönetimi ve multidisipliner yaklaşım ile çoğu hastada tedavi sürekliliğini mümkün kılar. Özellikle plevral efüzyon ve PAH gibi dasatinibe özgü klinik sorunların proaktif yönetimi, uzun dönem moleküler yanıtların korunması ve yaşam kalitesinin sürdürülmesi açısından kritik öneme sahiptir (28,29).

KAYNAKLAR

1. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, Moiraghi B, Shen Z, Mayer J, Pasquini R, Nakamae H, Huguet F, Boqué C, Chuah C, Bleickardt E, Bradley-Garelik MB, Zhu C, Szatrowski T, Shapiro D, Baccarani M. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2010;362(24):2260-2270. doi:10.1056/NEJMoa1002315.
2. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, Baccarani M, Mayer J, Boqué C, Shah NP, Chuah C, Casanova L, Bradley-Garelik MB, Manos G, Hochhaus A. Final 5-year study results of DASISION: The dasatinib versus imatinib study in treatment-naive chronic myeloid leukemia patients trial. J Clin Oncol. 2016;34(20):2333-2340. doi:10.1200/JCO.2015.64.8899.
3. Lombardo LJ, Lee FY, Chen P, Norris D, Barrish JC, Behnia K, Castaneda S, Cornelius LAM, Das J, Doweyko AM, Fairchild C, Hunt JT, Inigo I, Johnston K, Kamath A, Kan D, Klei H, Marathe P, Pang S, Peterson R, Pitt S, Schieven GL, Schmidt RJ, Tokarski J, Wen ML, Wityak J, Borzilleri RM. Discovery of N-(2-chloro-6-methyl-phenyl)-2-(6-(4-(2-hydroxyethyl)-piperazin-1-yl)-2-methylpyrimidin-4-ylamino)thiazole-5-carboxamide (BMS-354825), a dual Src/Abl kinase inhibitor with potent antitumor activity in preclinical assays. J Med Chem. 2004;47(27):6658-6661. doi:10.1021/jm049486a.
4. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, Donato N, Nicoll J, Paquette R, Cortes J, O'Brien S, Nicaise C, Bleickardt E, Blackwood-Chirchir MA, Iyer V, Chen TT, Huang F, Decillis AP, Sawyers CL. Dasatinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant Philadelphia chromosome–positive leukemias. N Engl J Med. 2006;354(24):2531-2541. doi:10.1056/NEJMoa055229.
5. Ottmann O, Saglio G, Apperley JF, Arthur C, Bullorsky E, Charbonnier A, DiPersio JF, Kantarjian H, Khoury HJ, Kim DW, Healey D, Strauss L, Cortes JE. Long-term efficacy and safety of dasatinib in patients with chronic myeloid leukemia in accelerated phase who are resistant to or intolerant of imatinib. Blood Cancer J. 2018;8(9):88. doi:10.1038/s41408-018-0122-3.
6. Deininger MW, Goldman JM, Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. Blood. 2000;96(10):3343-3356.
7. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, Cornelissen JJ, Fischer T, Hochhaus A, Hughes T, Lechner K, Nielsen JL, Rousselot P, Reiffers J, Saglio G, Shepherd J, Simonsson B, Gratwohl A, Goldman JM, Kantarjian H, Taylor K, Verhoef G, Bolton AE, Capdeville R, Druker BJ. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2003;348(11):994-1004. doi:10.1056/NEJMoa022457.
8. Tokarski JS, Newitt JA, Chang CYJ, Cheng JD, Wittekind M, Kiefer SE, Kish K, Lee FYF, Borzilleri R, Lombardo LJ, Xie D, Zhang Y, Klei HE. The structure of dasatinib (BMS-354825) bound to activated ABL kinase domain elucidates its inhibitory activity against imatinib-resistant ABL mutants. Cancer Res. 2006;66(11):5790-5797. doi:10.1158/0008-5472.CAN-05-4187.
9. Shah NP, Tran C, Lee FY, Chen P, Norris D, Sawyers CL. Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor. Science. 2004;305(5682):399-401. doi:10.1126/science.1099480.
10. Hantschel O, Superti-Furga G. Regulation of the c-Abl and Bcr-Abl tyrosine kinases. Nat Rev Mol Cell Biol. 2004;5(1):33-44. doi:10.1038/nrm1280.
11. Ravandi F, O'Brien S, Thomas D, Faderl S, Jones D, Garris R, Dara S, Jorgensen J, Kebriaei P, Champlin R, Borthakur G, Burger J, Ferrajoli A, Garcia-Manero G, Wierda W, Cor-

tes J, Kantarjian H. First report of phase 2 study of dasatinib with hyper-CVAD for the frontline treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2010;116(12):2070-2077. doi:10.1182/blood-2009-12-261586.

12. Foà R, Vitale A, Vignetti M, Meloni G, Guarini A, De Propris MS, Elia L, Paoloni F, Fazi P, Cimino G, Nobile F, Ferrara F, Castagnola C, Sica S, Leoni P, Zuffa E, Fozza C, Luppi M, Candoni A, Iacobucci I, Soverini S, Mandelli F, Martinelli G, Baccarani M. Dasatinib as first-line treatment for adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2011;118(25):6521-6528. doi:10.1182/blood-2011-05-351403.
13. Foà R, Bassan R, Vitale A, Elia L, Piciocchi A, Puzzolo MC, Canichella M, Viero M, Ferrara F, Lunghi F, Bonifacio M, Fracchiolla NS, Di Bartolomeo P, Mancino D, De Propris MS, Vignetti M, Guarini A, Rambaldi A, Chiaretti S. Dasatinib–blinatumomab for Ph-positive acute lymphoblastic leukemia in adults. N Engl J Med. 2020;383(17):1613-1623. doi:10.1056/NEJMoa2016272.
14. Rix U, Hantschel O, Dürnberger G, Remsing Rix LL, Planyavsky M, Fernbach NV, Kaupe I, Bennett KL, Valent P, Colinge J, Köcher T, Superti-Furga G. Chemical proteomic profiles of the BCR-ABL inhibitors imatinib, nilotinib, and dasatinib reveal novel kinase and nonkinase targets. Blood. 2007;110(12):4055-4063. doi:10.1182/blood-2007-07-102061.
15. Christopher LJ, Cui D, Wu C, Luo R, Manning JA, Bonacorsi SJ, Lago M, Allentoff A, Lee FYF, McCann B, Galbraith S, Reitberg DP, He K, Barros A Jr, Blackwood-Chirchir A, Humphreys WG, Iyer R. Metabolism and disposition of dasatinib after oral administration to humans. Drug Metab Dispos. 2008;36(7):1357-1364. doi:10.1124/dmd.107.018267.
16. U.S. Food and Drug Administration. SPRYCEL (dasatinib) prescribing information. Bristol-Myers Squibb.
17. European Medicines Agency. Sprycel (dasatinib): EPAR product information (SmPC). EMA.
18. European Medicines Agency. Sprycel: EPAR medicine overview. EMA.
19. Weisberg E, Manley PW, Cowan-Jacob SW, Hochhaus A, Griffin JD. Second generation inhibitors of BCR-ABL for the treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia. Nat Rev Cancer. 2007;7(5):345-356. doi:10.1038/nrc2126.
20. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, Cervantes F, Clark RE, Cortes JE, Guilhot F, Hjorth-Hansen H, Hughes TP, Kantarjian HM, Kim DW, Larson RA, Lipton JH, Mahon FX, Martinelli G, Mayer J, Müller MC, Niederwieser D, Pane F, Radich JP, Rousselot P, Saglio G, Saußele S, Schiffer C, Silver R, Simonsson B, Steegmann JL, Goldman JM, Hehlmann R. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood. 2013;122(6):872-884. doi:10.1182/blood-2013-05-501569.
21. Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE, Gruber F, Lange T, Saglio G, Pane F, Müller MC, Ernst T, Rosti G, Porkka K, Baccarani M, Cross NCP, Martinelli G. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. Blood. 2011;118(5):1208-1215. doi:10.1182/blood-2010-12-326405.
22. Weisberg E, Griffin JD. Mechanism of resistance to the ABL tyrosine kinase inhibitor STI571 in BCR-ABL-transformed hematopoietic cell lines. Blood. 2000;95(11):3498-3505.
23. Olivieri A, Manzione L. Dasatinib: a new step in molecular target therapy. Ann Oncol. 2007;18(13):42-56
24. Reddy EP. The ins and outs of Bcr-Abl inhibition. Mol Cancer Ther. 2012;12(24):136-142
25. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, Clark RE, Cortes JE, Deininger MW, Guilhot F, Hjorth-Hansen H, Hughes TP, Janssen JJWM, Kantarjian HM, Kim DW, Larson RA, Lipton JH, Mahon FX, Mayer J, Nicolini FE, Niederwieser D, Pane F, Radich JP, Rea D, Richter J, Rosti G, Rousselot P, Saglio G, Saußele S, Soverini S, Steegmann JL, Turkina A, Zaritskey A, Hehlmann R. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2020;34(4):966-984. doi:10.1038/s41375-020-0776-2.
26. Cortes JE, Jimenez CA, Mauro MJ, Geyer A, Pinilla-Ibarz J, Smith BD. Pleural effusion in dasatinib-treated patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: identification and management. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2017;17(2):78-82. doi:10.1016/j.clml.2016.09.012.
27. Cheng F, Xu Y, Wang Y, Zhang H, Li X, Liu Q, Wang L, Liu Y, Chen Y. Adverse reactions after treatment with dasatinib in chronic myeloid leukemia: clinical features and management. Front Oncol. 2023;13:1113462. doi:10.3389/fonc.2023.1113462.
28. Montani D, Bergot E, Günther S, Savale L, Bergeron A, Bourdin A, Bouvaist H, Canuet M, Pison C, Macro M, Poubeau P, Girerd B, Natali D, Guignabert C, Perros F, O'Callaghan DS, Jaïs X, Tubert-Bitter P, Zalcman G, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. Circulation. 2012;125(17):2128-2137. doi:10.1161
29. Weatherald J, Chaumais MC, Savale L, Jaïs X, Seferian A, Montani D, Humbert M, Sitbon O. Long-term outcomes of dasatinib-induced pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2017;50(1):1700217.
30. Foà R, Bassan R, Vitale A, Elia L, Piciocchi A, Puzzolo MC, Canichella M, Viero M, Ferrara F, Lunghi F, Bonifacio M, Fracchiolla NS, Di Bartolomeo P, Mancino D, De Propris MS, Vignetti M, Guarini A, Rambaldi A, Chiaretti S. Long-term results of the dasatinib–blinatumomab trial. J Clin Oncol. 2024;40(1):1400345

NİLOTİNİB

Ali TÜRKER [1]

MOLEKÜLER ÖZELLİKLER

Bcl-Abl füzyon geni, hedefli tedaviler açısından bir milat taşı olarak durmaktadır. 9. Kromozomun uzun kolundaki (q34) Abelson (ABL1) proto-onkogen dizileri ile 22. kromozomun uzun kolundaki (q11) Breakpoint Cluster Region (BCR) gen dizileri arasındaki resiprokal (karşılıklı) translokasyon sonucunda ortaya çıkar. Sitogenetik analizlerde bu translokasyon, uzamış bir 9. kromozom ve kısalmış bir 22. kromozom görünümüyle sonuçlanır; bu kısalmış 22. kromozom Philadelphia (Ph) kromozomu olarak adlandırılır. Bu genetik yeniden düzenlenme sonucunda ortaya çıkan kimerik BCR-ABL1 füzyon geni, yapısal olarak sürekli aktif tirozin kinaz aktivitesine sahip olan BCR-ABL onkoproteinini kodlar. BCR-ABL onkoproteini; ATP molekülünü kendi tirozin kinaz cebine bağlayarak, aşağı akım sinyal yolaklarını (PI3K/AKT/mTOR, RAS/RAF/MEK/ERK, JAK/STAT) fosforile eder ve sürekli uyarıya neden olur. Bu kontrolsüz sinyal iletisi kronik lenfositik lösemi hastalığının sürücü yolağını oluşturmaktadır. Bu nedenle tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) bu hastalığın tedavisi için ana seçeneği oluşturmaktadır. (1, 2).

Günümüzde KML tedavisinde onay almış 6 adet TKİ tedavi mevcuttur: imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib, and asciminib.

İmatinib'in KML tedavisinde kullanıma girmesiyle birlikte, hastalığın prognozunda belirgin bir iyileşme sağlanmış; ancak zamanla görülen tedavi intoleransı ve direnç gelişimi, araştırmacıları yeni arayışlara itmiştir. Bu klinik ihtiyacın bir sonucu olarak, ikinci kuşak tirozin kinaz inhibitörleri geliştirilmeye başlanmıştır. Nilotinib de bu rasyonel ilaç tasarımı çalışmalarının bir ürünüdür (3,4).

İmatinib molekülünün hedefe yönelik modifiye edilmesiyle elde edilen nilotinib, bir fenilamino-pirimidin türevidir. Tıpkı imatinib gibi; BCR-ABL, PDGFR ve KIT tirozin kinazlarını inhibe ederken, BCR-ABL'ye çok daha yüksek bir potens ve selektiviteyle bağlanır (3).

Pik konsantrasyona ulaşmak için geçen median süre oral alım sonrasında 3 saattir. Yarılanma ömrü 15 saattir. 400 mg dozda günde iki kez kullanıldığında 8. Gün sonunda serum düzeyi karalı seyretmeye başlamaktadır (4).

ETKİ MEKANİZMASI

İmatinib, ABL kinazın sadece inaktif konformasyonundaki ATP bağlayıcı bölgesine yerleşir. Bu bağlanma, enzimin aktivasyon halkasının (activation loop) katalitik aktivite için gerekli olan otofosforilasyonunu engeller. Böylece ATP girişi bloke olur ve sinyal iletimi durur (3,6).

Protein kinazlar aktif formdayken yapısal olarak birbirlerine çok benzerler; ancak inaktif konformasyondayken belirgin bir yapısal heterojenite gösterirler. İmatinib ve türevlerinin, sadece inaktif forma afinite göstermesi, bu ilaçların BCR-ABL kinazına karşı yüksek selektivite göstermesinin temel nedenidir (3,5).

[1] Uzm. Dr, Adana Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, aliturker@mersin.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-4872-2312

DOI: 10.37609/akya.4435.c21674

nib kullanan hastalarda sadece laboratuvar takibinin değil, semptomatik yaşam kalitesi sorgulamasının da (özellikle dermatolojik açıdan) kritik olduğunu göstermektedir (22).

YAN ETKİ YÖNETİMİ

Nilotinib tedavisinin sürdürülebilirliği, proaktif bir risk yönetimi ve sıkı monitorizasyona bağlıdır. Yan etki yönetimi dört ana başlıkta toplanabilir:

1. Besin Etkileşimi

Nilotinibin biyoyararlanımı yağlı besinlerle alındığında %80'in üzerinde artış gösterebilir. Bu kontrolsüz emilim artışı, serum pik konsantrasyonlarını toksik düzeylere (özellikle QT uzaması riskine) taşıyabilir. Bu nedenle hastaların ilacı mutlak suretle aç karnına (yemekten en az 2 saat sonra ve bir sonraki yemekten en az 1 saat önce) almaları gerektiği konusunda eğitilmesi hayati önem taşır. Greyfurt suyu ve CYP3A4 inhibitörleri ile eşzamanlı kullanımdan kaçınılmalıdır (20).

2. Kardiyovasküler Risk Yönetimi

QT Monitorizasyonu: Tedavi öncesinde bazal EKG çekilmeli; potasyum (>4.0 mEq/L) ve magnezyum (>2.0 mg/dL) düzeyleri normal aralıkta tutulmalıdır. Tedavinin 7. gününde ve sonrasında periyodik olarak EKG tekrarlanmalıdır. QTc > 480 msn olması durumunda tedaviye ara verilmeli, > 500 msn olması durumunda ise tedavi sonlandırılmalıdır.

Vasküler Takip: Tedavi öncesi hastaların kardiyovasküler risk skorlaması yapılmalı; diyabet, hipertansiyon ve sigara kullanımı gibi risk faktörleri agresif bir şekilde kontrol altına alınmalıdır. Her vizitte hastalar klodikasyo, göğüs ağrısı veya nörolojik semptomlar açısından sorgulanmalıdır. Gerekli durumlarda ayak bileği-kol indeksi (ABI) ölçümü veya Doppler USG ile tarama yapılmalıdır. Vasküler olay gelişen hastalarda nilotinib kesilmeli ve alternatif bir TKI'ye geçilmelidir (14,20).

3. Metabolik ve Biyokimyasal Takip

Açlık kan şekeri, HbA1c ve lipid profili tedavi öncesinde ve tedavi sırasında (ilk yıl 3 ayda bir, sonra 6 ayda bir) izlenmelidir. Hiperglisemi veya dislipidemi gelişmesi durumunda endokrinoloji görüşü alınarak uygun medikal tedavi başlanmalıdır.

Serum lipaz düzeyleri aylık olarak takip edilmelidir. Grade 3-4 lipaz yüksekliğinde tedaviye ara verilmeli, pankreatit semptomları (karın ağrısı) sorgulanmalıdır.

Bilirubin yüksekliğinde, eğer direkt bilirubin normal ve sadece indirekt hakimiyeti varsa (diğer karaciğer enzimleri normalse), bu durum genellikle UGT1A1 inhibisyonuna bağlı benign bir süreç olduğundan doz azaltımı gerektirmez (20).

4. İlaç Etkileşimleri

Nilotinib, pH bağımlı bir çözünürlüğe sahiptir. Mide pH'sını yükselten H2 reseptör antagonistleri ve proton pompası inhibitörleri (PPİ) nilotinib emilimini azaltabilir. Bu nedenle bu ajanların eşzamanlı kullanımından kaçınılmalı; gerekiyorsa antiasitler, nilotinib dozundan 2 saat önce veya sonra alınmalıdır (20).

KAYNAKLAR

1. Rowley JD. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature*. 1973;243(5405): 290-293.
2. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2017;28(Suppl 4): iv41-iv51.
3. Blay JY, Demetri GD, Blay JY, et al. The evolution of a revolutionary class: Extending benefits of tyrosine kinase inhibitors. *Seminars in Oncology*. 2011;38(Suppl 1): S3-S9.
4. Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(24): 2542-2551. doi: 10.1056/NEJMoa055104
5. Hochhaus A, La Rosée P. Imatinib therapy in chronic myelogenous leukemia: strategies to avoid and overcome resistance. *Leukemia*. 2004;18(8): 1321-1331.
6. Buchdunger E, Cioffi CL, Law N, et al. Abl protein-tyrosine kinase inhibitor STI571 inhibits in vitro signal transduction mediated by c-kit and platelet-derived growth factor receptors. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2000;295(1): 139-145.
7. Liu Y, Gray NS. Rational design of inhibitors that bind to inactive kinase conformations. *Nature Chemical Biology*. 2006;2(7): 358-364.
8. Olivieri C, Wang Y, Walker C, et al. The αC-β4 loop controls the allosteric cooperativity between nucleotide and substrate in the catalytic subunit of protein kinase A. *eLife*. 2023;12: RP91506. doi: 10.7554/eLife.91506.2

9. Rix U, Hantschel O, Dürnberger G, et al. Chemical proteomic profiles of the BCR-ABL inhibitors imatinib, nilotinib, and dasatinib reveal novel kinase and nonkinase targets. *Blood*. 2007;110(12): 4055-4063. doi: 10.1182/blood-2007-07-102061
10. Thomas J, Wang L, Clark RE, et al. Active transport of imatinib into and out of cells: implications for drug resistance. *Blood*. 2004;104(12): 3739-3745.
11. Burger H, et al. Chronic imatinib mesylate exposure leads to reduced intracellular drug accumulation by induction of the ABCG2 (BCRP) and ABCB1 (MDR1) drug transport pumps. *Cancer Biology & Therapy*. 2005;4(7): 747-752.
12. Hamada A, Miyano H, Watanabe H, et al. Interaction of imatinib mesilate with human P-glycoprotein. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2003;307(2): 824-828.
13. Giles FJ, Rosti G, Beris P, et al. Nilotinib is superior to imatinib as first-line therapy of chronic myeloid leukemia: the ENESTnd study. *Expert Review of Hematology*. 2010;3(6): 665-673. doi: 10.1586/ehm.10.61
14. Kantarjian HM, Hughes TP, Larson RA, et al. Long-term outcomes with frontline nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis. *Leukemia*. 2021;35(2): 440-453. doi: 10.1038/s41375-020-01111-2
15. Reichardt P, Blay JY, Gelderblom H, et al. Phase III study of nilotinib versus best supportive care with or without a TKI in patients with gastrointestinal stromal tumors resistant to or intolerant of imatinib and sunitinib. *Annals of Oncology*. 2012;23(7): 1680-1687. doi: 10.1093/annonc/mdr598
16. Blay JY, Shen L, Kang YK, et al. Nilotinib versus imatinib as first-line therapy for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumours (ENESTg1): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncology*. 2015;16(5): 550-560. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70105-1
17. Guo J, Carvajal RD, Dummer R, et al. Efficacy and safety of nilotinib in patients with KIT-mutated metastatic or inoperable melanoma: final results from the global, single-arm, phase II TEAM trial. *Annals of Oncology*. 2017;28(6): 1380-1387. doi: 10.1093/annonc/mdx079
18. Lee SJ, Kim TM, Kim YJ, et al. Phase II Trial of Nilotinib in Patients With Metastatic Malignant Melanoma Harboring KIT Gene Aberration: A Multicenter Trial of Korean Cancer Study Group (UN10-06). *Oncologist*. 2015;20(11): 1312-1319. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0161
19. Delyon J, Chevret S, Jouary T, et al. STAT3 Mediates Nilotinib Response in KIT-Altered Melanoma: A Phase II Multicenter Trial of the French Skin Cancer Network. *Journal of Investigative Dermatology*. 2018;138(1): 58-67. doi: 10.1016/j.jid.2017.07.839
20. Bauer S, Comer H, Ramsey B, et al. Management of Adverse Events Associated With Tyrosine Kinase Inhibitor Use in Adult Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase: An Advanced Practice Perspective. *Journal of Advanced Practice in Oncology*. 2021;12(5): 521-533. doi: 10.6004/jadpro.2021.12.5.7
21. Symeonidis A, Anagnostopoulos A, Ximeri M, et al. Safety and Tolerability of Nilotinib in Patients with Chronic Myeloid Leukemia during Routine Clinical Practice: Results from the ERASER Study from Greece. *Journal of Clinical Haematology*. 2022;3(2): 66-76.

SUNİTİNİB

Yasin Emrah SOYLU [1]

SUNİTİNİB-TANIM/ETKİ MEKANİZMASI

Sunitinib, vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü (VEGFR) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörü (PDGFR) başta olmak üzere çeşitli tirozin kinaz reseptörlerinin fosforilasyonunu, ATP bağlama alanlarına kovalent olmayan bağlanma yoluyla inhibe eden, oral kullanılan, **anti-anjiyojenik bir tirozin kinaz inhibitörüdür**. Sunitinib, tümör damar oluşumunu ve hücre proliferasyonunu baskılar. Sunitinib ve ana aktif metaboliti, CYP3A4 tarafından metabolize edilir (1).

Sunitinib, vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörleri ailesi (VEGFR-1 ve VEGFR-2 gibi) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörleri (PDGFRα ve PDGFRβ gibi) yanı sıra, transkripsiyon sırasında yeniden düzenlenmiş c-Kit (RET) ve fms ile ilişkili reseptör tirozin kinaz 3'ün (Flt3) kinaz aktivitesini inhibe eder(2).

Sunitinib, 2006 yılında FDA (Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından onaylanmıştır ve Sunitinib, kanser tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır. Sunitinib'in tedavi seçeneklerine dahil edilmesi bir atılım olmuş ve tedavi görmemiş metastatik böbrek hücreli karsinom (mRCC) hastalarının prognozunu önemli ölçüde değiştirmiştir. Sunitinib tedavi seçeneklerine dahil edilmesi ile mRCC hastalarının sağkalımında sitokin dönemine göre **üç katlık** bir iyileşme sağlamıştır(1).

SUNİTİNİB-KLİNİK ÇALIŞMALAR

Ağustos 2004 ile Ekim 2005 tarihleri arasında, berrak hücreli metastatik böbrek hücreli karsinomlu hastalarda, 6 haftalık sürecin 4 haftasında verilen günlük 50 mg. **Sunitinib ile interferon alfa (IFN-α)** tedavisini karşılaştıran çok merkezli randomize bir faz III çalışmasına 50 hasta dahil edilmiştir. Tümör objektif cevap oranı (ORR), Sunitinib için %31 iken IFN-α için %6 bulunmuştur. Benzer şekilde, sırasıyla progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) medyan süreleri 11 ay ve 5 ay ile 26,4 ay ve 21,8 ay olarak izlenmiştir. ORR ve PFS, Sunitinib lehine anlamlı derecede yüksek olsa da (her ikisi için de $p < 0,001$), OS için istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu durum, IFN-α grubundaki hastaların %33'ünün ikinci basamak tedavi olarak Sunitinib alması ve %32'sinin de başka bir VEGF hedefli tedavi almasıyla açıklanabilir(3).

COMPARZ çalışması, berrak hücreli metastatik renal hücreli karsinomlu (mRCC) hastalarda (n = 1110) birinci basamak tedavi olarak **Sunitinib'i Pazopanib ile karşılaştıran** çok merkezli bir non-inferiorite çalışmasıydı. Sunitinib ile Pazopanib arasında PFS'de (9,5'e karşı 8,4 ay) veya OS'de (29,0'a karşı 28,4 ay) anlamlı bir fark gözlenmedi. Sunitinib grubunda yorgunluk, el-ayak sendromu ve trombositopeni vakalarının daha yüksek oranda görüldüğü gözlemlenirken, Pazopanib grubunda karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, kilo kaybı ve saç renginde değişiklikler daha sık izlendi. İki grupta da ilaç kullanımının sonlandırılması ve doz azaltılması oranları benzerdi(4).

[1] Uzm. Dr., Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Tıbbi Onkoloji BD., y.e.s138@hotmail.com, ORCID i: 0000-0002-1174-9493

DOI: 10.37609/akya.4435.c21675

KAYNAKLAR

1. Nassif E, Thibault C, Vano Y, Fournier L, Mauge L, Verkarre V, et al. Sunitinib in kidney cancer: 10 years of experience and development. Expert review of anticancer therapy. 2017;17(2):129-42.
2. Jin J, Xie Y, Zhang JS, Wang JQ, Dai SJ, He WF, et al. Sunitinib resistance in renal cell carcinoma: From molecular mechanisms to predictive biomarkers. Drug resistance updates : reviews and commentaries in antimicrobial and anticancer chemotherapy. 2023;67:100929.
3. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. The New England journal of medicine. 2007;356(2):115-24.
4. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. The New England journal of medicine. 2013;369(8):722-31.
5. Escudier B, Porta C, Bono P, Powles T, Eisen T, Sternberg CN, et al. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2014;32(14):1412-8.
6. Eichelberg C, Vervenne WL, De Santis M, Fischer von Weikersthal L, Goebell PJ, Lerchenmüller C, et al. SWITCH: A Randomised, Sequential, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sorafenib-sunitinib Versus Sunitinib-sorafenib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Cancer. European urology. 2015;68(5):837-47.
7. Haas NB, Manola J, Uzzo RG, Flaherty KT, Wood CG, Kane C, et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. Lancet (London, England). 2016;387(10032):2008-16.
8. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, George DJ, Pantuck AJ, Patel A, et al. Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. The New England journal of medicine. 2016;375(23):2246-54.
9. Albiges L, Tannir NM, Burotto M, McDermott D, Plimack ER, Barthélémy P, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. ESMO open. 2020;5(6):e001079.
10. Rini BI, Powles T, Atkins MB, Escudier B, McDermott DF, Suarez C, et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma (IMmotion151): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. Lancet (London, England). 2019;393(10189):2404-15.
11. Choueiri TK, Motzer RJ, Rini BI, Haanen J, Campbell MT, Venugopal B, et al. Updated efficacy results from the JAVELIN Renal 101 trial: first-line avelumab plus axitinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2020;31(8):1030-9.
12. Powles T, Plimack ER, Soulières D, Waddell T, Stus V, Gafanov R, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2020;21(12):1563-73.
13. Grünwald V, Powles T, Eto M, Kopyltsov E, Rha SY, Porta C, et al. Phase 3 CLEAR study in patients with advanced renal cell carcinoma: outcomes in subgroups for the lenvatinib-plus-pembrolizumab and sunitinib arms. Frontiers in oncology. 2023;13:1223282.
14. Ibrahim EM, Kazkaz GA, Abouelkhair KM, Bayer AM, Elmasri OA. Sunitinib adverse events in metastatic renal cell carcinoma: a meta-analysis. International journal of clinical oncology. 2013;18(6):1060-9.
15. Porta C, Gore ME, Rini BI, Escudier B, Hariharan S, Charles LP, et al. Long-term Safety of Sunitinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma. European urology. 2016;69(2):345-51.
16. Rini BI, Cohen DP, Lu DR, Chen I, Hariharan S, Gore ME, et al. Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. Journal of the National Cancer Institute. 2011;103(9):763-73.
17. Bracarda S, Iacovelli R, Boni L, Rizzo M, Derosa L, Rossi M, et al. Sunitinib administered on 2/1 schedule in patients with metastatic renal cell carcinoma: the RAINBOW analysis. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2015;26(10):2107-13.
18. Lee JL, Kim MK, Park I, Ahn JH, Lee DH, Ryoo HM, et al. RandomizEd phase II trial of Sunitinib four weeks on and two weeks off versus Two weeks on and One week off in metastatic clear-cell type REnal cell carcinoma: RESTORE trial. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2015;26(11):2300-5.

SORAFENİB

Zeliha BİRSİN [1]

MOLEKÜL ÖZELLİĞİ

Sorafenib, serin-treonin ve tirozin kinazları hedefleyen, oral yoldan kullanılan küçük moleküllü bir multikinaz inhibitörüdür(1). Antiproliferatif, anti-anjiyojenik ve proapoptotik etkileri sayesinde tümör hücre büyümesini baskılar ve tümör mikrovaskülaritesini bozar(2).

Sorafenib Etki Mekanizması

Çoklu hedefli bir kinaz inhibitörü olan sorafenib, Ras/Raf/MEK/ERK sinyal yolunda yer alan Raf-1 ve B-Raf kinazlarının aktivitesini inhibe ederek tümör hücre proliferasyonunu baskılar(3). Buna ek olarak, anjiyogenezi hedefleyerek tümör mikrovaskülatürünün gelişimini engeller. Bu anti-anjiyojenik etki; hepatosit büyüme faktörü reseptörü (c-Kit), Fms-benzeri tirozin kinaz-3 (FLT-3), vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörleri (VEGFR-2 ve VEGFR-3) ile platelet-derived growth factor reseptörü-β (PDGFR-β) başta olmak üzere çeşitli tirozin kinazların inhibisyonu yoluyla gerçekleşir(3).

KLİNİK ÇALIŞMALARI

SHARP Çalışması

İleri evre hepatoselüler karsinomlu hastalarda sorafenibin etkinlik ve güvenliliğini değerlendiren, çok merkezli, randomize, çift kör ve plasebo kontrollü bir Faz 3 çalışmadır(4). Çalışmaya daha önce sistemik tedavi almamış toplam 602 hasta dahil edilmiş ve hastalar günde iki kez 400 mg sorafenib veya plasebo almak üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir. Hasta popülasyonunun büyük çoğunluğunu iyi korunmuş karaciğer fonksiyonuna sahip hastalar oluşturmuştur; hastaların %97'si Child–Pugh sınıf A, yalnızca %3'ü Child–Pugh sınıf B olarak sınıflandırılmıştır. Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) evrelemesine göre hastaların %82–83'ü BCLC evre C (ileri evre), yaklaşık %17–18'i BCLC evre B (intermediyer evre) hastalardan oluşmuştur. Başlangıçta hastaların %38'inde makroskopik vasküler invazyon, %51'inde ekstrahepatik yayılım, %70'inde ise makroskopik vasküler invazyon ve/veya ekstrahepatik yayılım mevcuttu. Etiyolojik dağılım incelendiğinde kronik hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu en sık neden olarak saptanmış (%27–29), bunu alkol ilişkili karaciğer hastalığı (%26) ve hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu (%18–19) izlemiştir.

Etkinlik analizlerinde sorafenib tedavisi, genel sağkalım açısından anlamlı üstünlük sağlamıştır. İkinci planlı ara analizde sorafenib kolunda medyan genel sağkalım 10,7 ay, plasebo kolunda ise 7,9 ay olarak bulunmuş; sorafenib tedavisi ile ölüm riskinde %31 oranında azalma sağlanmıştır (HR: 0,69; %95 GA: 0,55–0,87; p<0,001). Radyolojik progresyona kadar geçen süre de sorafenib lehine anlamlı olarak uzamış (5,5 ay vs. 2,8 ay; HR: 0,58; p<0,001). Buna karşın semptomatik progresyona kadar geçen süre açısından iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Objek-

[1] İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji AD., zelihabirsin@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-2645-0785

DOI: 10.37609/akya.4435.c21676

yaklaşımın, tedavi etkinliğini anlamlı ölçüde azaltmadan toksisiteyi kontrol altına aldığı gösterilmiştir.

Sorafenib tedavisi sırasında görülen döküntü, çoğunlukla ağrısızdır ve kendiliğinden gerileyebilir. Bu nedenle hafif olgularda hasta eğitimi genellikle yeterlidir. Semptomatik döküntülerde hafif, parfümsüz sabunların kullanılması, nemlendirici uygulamalarının artırılması, sıcak su temasından kaçınılması ve bol, doğal kumaşlı giysilerin tercih edilmesi önerilmektedir(12). Erken dönemde ve hafif şiddette döküntülerde topikal kortikosteroidlerin fayda sağlayabileceğine dair sınırlı veriler mevcuttur(29).

Diyare, sorafenib tedavisi sırasında sık görülen bir diğer yan etki olup genellikle hafif–orta şiddettedir. Yönetimde erken dönemde antidiyareik tedavi (örn. loperamid) başlanması, yeterli sıvı alımının sağlanması ve elektrolit dengesinin izlenmesi temel yaklaşımlardır(12, 30). Diyareye eşlik eden dehidratasyon, kilo kaybı veya elektrolit bozuklukları açısından hastalar yakından takip edilmelidir. Persistan veya grade 3 diyare gelişen olgularda geçici doz kesintisi ve semptomlar düzeldikten sonra doz azaltımı ile tedaviye devam edilmesi önerilmektedir(12).

Dispeptik yakınmaların yönetimi tümör tiplerinden bağımsız olarak benzer yaklaşımlarla sağlanmaktadır. Düşük lifli diyet, sorafenibin yemek öncesinde alınması, ve probiyotikler veya sindirim enzimleri gibi desteklerin kullanımı semptom kontrolüne yardımcı olabilir(12).

Mukozit ve orofaringeal toksisiteler genellikle grade 1–2 düzeyindedir. Ağız bakımına yönelik tuzlu su gargaraları veya diğer topikal yaklaşımlar semptomatik rahatlama sağlayabilir(12).

Sorafenib tedavisi sırasında görülebilen hipertansiyon, çoğunlukla tedavinin erken dönemlerinde ortaya çıkmakta olup, düzenli kan basıncı ölçümü ile erken saptanabilir. Antihipertansif tedavi ile çoğu hastada kontrol sağlanabilmekte, nadiren doz modifikasyonu gerektirmektedir(12). Ayrıca, kardiyovasküler hastalığı bulunan veya önceden konjestif kalp yetmezliği öyküsü olan hastalarda dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır. Bu hasta grubunda tedavi süresince kardiyak durumun yakından izlenmesi önerilir(31).

Tiroid fonksiyon bozuklukları, özellikle diferansiye tiroid kanseri hastalarında daha belirgin olduğundan, sorafenib tedavisi süresince tiroid fonksiyon testlerinin periyodik olarak izlenmesi önerilmektedir. Gerekli durumlarda tiroid hormon replasmanı ile tedaviye devam edilebilmektedir(12). Hepatik toksisite riski taşıyan hastalarda ise karaciğer fonksiyon testlerinin düzenli takibi önemlidir; anlamlı yükselmelerde doz kesintisi veya azaltımı gündeme gelmelidir(12).

Sorafenib tedavisi sırasında yara iyileşmesinde bozulma ve fistül gelişimi nadir olmakla birlikte bildirilmiştir(12). Özellikle elektif cerrahi planlanan hastalarda, sorafenibin cerrahiden en az 24 saat önce kesilmesi ve yara iyileşmesi sağlandıktan sonra yeniden başlanması önerilmektedir(12).

Yorgunluk, sorafenib tedavisi sırasında sık gözlenen ancak genellikle ilaç kesilmesini gerektirmeyen bir yan etkidir(12, 31). Yorgunluk gelişen hastalarda depresyon, anemi, elektrolit bozuklukları, beslenme yetersizliği, uyku sorunları ve eşlik eden komorbiditeler gibi düzeltilebilir nedenler mutlaka değerlendirilmelidir.

Genel olarak, sorafenib tedavisinde yan etki yönetimi bireyselleştirilmiş doz ayarlamaları, erken müdahale ve hasta eğitimi üzerine kuruludur. Klinik çalışmalarda, bu stratejiler sayesinde hastaların önemli bir kısmında tedaviye uzun süre devam edilebildiği ve klinik etkinliğin korunabildiği gösterilmiştir. Bu nedenle, yan etkilerin etkin yönetimi sorafenib tedavisinin başarısında kritik bir rol oynamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Sorafenib. In: Aronson JK, editor. Meyler's Side Effects of Drugs (Sixteenth Edition). Oxford: Elsevier; 2016. p. 458-9.
2. Wilhelm SM, Adnane L, Newell P, Villanueva A, Llovet JM, Lynch M. 2008. Preclinical overview of sorafenib, a multikinase inhibitor that targets both Raf and VEGF and PDGF receptor tyrosine kinase signaling. Mol Cancer Ther;7(10):3129-40.10.1158/1535-7163.Mct-08-0013: https://doi.org/[10.1158/1535-7163.Mct-08-0013]
3. Zhu YJ, Zheng B, Wang HY, Chen L. 2017. New knowledge of the mechanisms of sorafenib resistance in liver cancer. Acta Pharmacol Sin;38(5):614-22.10.1038/aps.2017.5: https://doi.org/[10.1038/aps.2017.5]
4. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. 2008. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. New England Journal of Medicine;359(4):378-90. doi:10.1056/NEJMoa0708857: https://doi.org/[doi:10.1056/NEJMoa0708857]
5. Lee Y-C, Wang J-H, Chen C-H, Hung C-H, Lo K-C, Yen Y-H, et al. 2021. Sorafenib use in hepatitis B virus- or hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma: A propensity score matching study. The Kaohsiung Journal of Medical Sciences;37(10):894-902.https://doi.org/10.1002/kjm2.12413: https://doi.org/[https://doi.org/10.1002/kjm2.12413]

6. Cheng A-L, Kang Y-K, Chen Z, Tsao C-J, Qin S, Kim JS, et al. 2009. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet Oncology;10(1):25-34.10.1016/S1470-2045(08)70285-7: https://doi.org/[10.1016/S1470-2045(08)70285-7]
7. Cheng A-L, Guan Z, Chen Z, Tsao C-J, Qin S, Kim JS, et al. 2012. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma according to baseline status: Subset analyses of the phase III Sorafenib Asia–Pacific trial. European Journal of Cancer;48(10):1452-65.https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.12.006: https://doi.org/[https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.12.006]
8. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, Chau GY, Yang J, Kudo M, et al. 2015. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol;16(13):1344-54.10.1016/s1470-2045(15)00198-9: https://doi.org/[10.1016/s1470-2045(15)00198-9]
9. Park JW, Kim YJ, Kim DY, Bae SH, Paik SW, Lee YJ, et al. 2019. Sorafenib with or without concurrent transarterial chemoembolization in patients with advanced hepatocellular carcinoma: The phase III STAH trial. J Hepatol;70(4):684-91.10.1016/j.jhep.2018.11.029: https://doi.org/[10.1016/j.jhep.2018.11.029]
10. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. 2007. Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma. New England Journal of Medicine;356(2):125-34. doi:10.1056/NEJMoa060655: https://doi.org/[doi:10.1056/NEJMoa060655]
11. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. 2014. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet;384(9940):319-28.10.1016/s0140-6736(14)60421-9: https://doi.org/[10.1016/s0140-6736(14)60421-9]
12. Brose MS, Frenette CT, Keefe SM, Stein SM. 2014. Management of Sorafenib-Related Adverse Events: A Clinician's Perspective. Seminars in Oncology;41:S1-S16.https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2014.01.001: https://doi.org/[https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2014.01.001]
13. Abdel-Rahman O, Fouad M. 2014. Risk of mucocutaneous toxicities in patients with solid tumors treated with sorafenib: an updated systematic review and meta-analysis. Expert Rev Anticancer Ther;14(6):751-60.10.1586/14737140.2014.894465: https://doi.org/[10.1586/14737140.2014.894465]
14. Pang Y, Eresen A, Zhang Z, Hou Q, Wang Y, Yaghmai V, et al. 2022. Adverse events of sorafenib in hepatocellular carcinoma treatment. Am J Cancer Res;12(6):2770-82
15. Di Marco V, De Vita F, Koskinas J, Semela D, Toniutto P, Verslype C. 2013. Sorafenib: from literature to clinical practice. Ann Oncol;24 Suppl 2:ii30-7.10.1093/annonc/mdt055: https://doi.org/[10.1093/annonc/mdt055]
16. Deng Z, Xiao S, He Y-Y, Guo Y, Tang L-J. 2025. Sorafenib-induced cardiovascular toxicity: A cause for concern. Chemico-Biological Interactions;410:111388.https://doi.org/10.1016/j.cbi.2025.111388: https://doi.org/[https://doi.org/10.1016/j.cbi.2025.111388]
17. Abdulrahman RM, Verloop H, Hoftijzer H, Verburg E, Hovens GC, Corssmit EP, et al. 2010. Sorafenib-induced hypothyroidism is associated with increased type 3 deiodination. J Clin Endocrinol Metab;95(8):3758-62.10.1210/jc.2009-2507: https://doi.org/[10.1210/jc.2009-2507]
18. Clemons J, Gao D, Naam M, Breaker K, Garfield D, Flaig TW. 2012. Thyroid dysfunction in patients treated with sunitinib or sorafenib. Clin Genitourin Cancer;10(4):225-31.10.1016/j.clgc.2012.08.002: https://doi.org/[10.1016/j.clgc.2012.08.002]
19. Konca Degertekin C, Coşkun U, Baloş Törüner F, Aktürk M, Demirci U. 2012. Hyperthyroidism and thyroid autoimmunity induced by sorafenib in metastatic renal cell cancer. Endocrine;42(3):756-7.10.1007/s12020-012-9683-2: https://doi.org/[10.1007/s12020-012-9683-2]
20. Schutz FA, Je Y, Choueiri TK. 2011. Hematologic toxicities in cancer patients treated with the multi-tyrosine kinase sorafenib: a meta-analysis of clinical trials. Crit Rev Oncol Hematol;80(2):291-300.10.1016/j.critrevonc.2010.11.007: https://doi.org/[10.1016/j.critrevonc.2010.11.007]
21. Mancuso A, Airoldi A, Vigano R, Pinzello G. 2011. Fatal gastric bleeding during sorafenib treatment for hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. Dig Liver Dis;43(9):754.10.1016/j.dld.2011.04.022: https://doi.org/[10.1016/j.dld.2011.04.022]
22. Saif MW. 2010. Platelet count less than SHARP: what does a case series reveal? Expert Opin Drug Saf;9(1):1-8.10.1517/14740330903460317: https://doi.org/[10.1517/14740330903460317]
23. Wang QL, Li XJ, Yao ZC, Zhang P, Xu SL, Huang H, et al. 2017. Sorafenib-induced acute-on-chronic liver failure in a patient with hepatocellular carcinoma after transarterial chemoembolization and radiofrequency ablation: A case report. Mol Clin Oncol;7(4):693-5.10.3892/mco.2017.1363: https://doi.org/[10.3892/mco.2017.1363]
24. Kuroda D, Hayashi H, Nitta H, Imai K, Abe S, Hashimoto D, et al. 2016. Successful treatment for sorafenib-induced liver dysfunction: a report of case with liver biopsy. Surgical Case Reports;2(1):4.10.1186/s40792-016-0131-z: https://doi.org/[10.1186/s40792-016-0131-z]
25. Stavniichuk A, Savchuk O, Khan AH, Jankiewicz WK, Imig JD. 2020. A SORAFENIB INDUCED MODEL OF GLOMERULAR KIDNEY DISEASE. Visnyk Kyivskoho Natsionalnoho Universytetu Imeni Tarasa Shevchenka Biolohia;81(2):25-31.10.17721/1728_2748.2020.81.25-31: https://doi.org/[10.17721/1728_2748.2020.81.25-31]
26. Mir O, Coriat R, Boudou-Rouquette P, Durand JP, Goldwasser F. 2012. Sorafenib-induced diarrhea and hypophosphatemia: mechanisms and therapeutic implications. Annals of Oncology;23(1):280-1.10.1093/annonc/mdr525: https://doi.org/[10.1093/annonc/mdr525]
27. Anderson R, Jatoi A, Robert C, Wood LS, Keating KN, Lacouture ME. 2009. Search for evidence-based approaches for the prevention and palliation of hand-foot skin reaction (HFSR) caused by the multikinase inhibitors (MKIs). Oncologist;14(3):291-302.10.1634/theoncologist.2008-0237: https://doi.org/[10.1634/theoncologist.2008-0237]
28. Ren Z, Zhu K, Kang H, Lu M, Qu Z, Lu L, et al. 2015. Randomized controlled trial of the prophylactic effect of urea-based cream on sorafenib-associated hand-foot skin reactions in patients with advanced hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol;33(8):894-900.10.1200/jco.2013.52.9651: https://doi.org/[10.1200/jco.2013.52.9651]
29. Randrup Hansen C, Grimm D, Bauer J, Wehland M, Magnusson NE. 2017. Effects and Side Effects of Using Sorafenib and Sunitinib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma. Int J Mol Sci;18(2).10.3390/ijms18020461: https://doi.org/[10.3390/ijms18020461]
30. Walko CM, Grande C. 2014. Management of common adverse events in patients treated with sorafenib: nurse and pharmacist perspective. Semin Oncol;41 Suppl 2:S17-28.10.1053/j.seminoncol.2014.01.002: https://doi.org/[10.1053/j.seminoncol.2014.01.002]
31. Li Y, Gao ZH, Qu XJ. 2015. The adverse effects of sorafenib in patients with advanced cancers. Basic Clin Pharmacol Toxicol;116(3):216-21.10.1111/bcpt.12365: https://doi.org/[10.1111/bcpt.12365]

LAPATİNİB

Aslı Nur AVCI YÜCEL [1]

MOLEKÜL

Lapatinib, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR/ErbB-1) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2 (HER2/ErbB-2) reseptörlerini hedefleyen ve aynı anda inhibisyonunu sağlayan bir dual tirozin kinaz inhibitörüdür. Oral yolla kullanılmaktadır ve farmokimyasal olarak oldukça küçük bir molekül olmasıyla dikkat çekmektedir. Molekül ağırlığı yaklaşık 581 Dalton'dur. Ki bu özelliği sayesinde lapatinib; kan-beyin bariyerini geçebilmekte ve santral sinir sistemi metastazlarının tedavisinde büyük boyutlardaki monoklonal antikorlara kıyasla daha fazla yarar sağlayabilmektedir (1–3).

ETKİ MEKANİZMASI

Lapatinib temel olarak hem EGFR hem de HER-2 reseptörlerini eş zamanlı inhibe eden, oral yolla kullanılan bir tirozin kinaz inhibitörüdür (4,5). Kimyasal yapı olarak"4-anilinoquinazoline" grubunda yer alan lapatinib, bu yapısı ile adenozin trifosfat (ATP) ile benzerlik gösterir ve bu benzerlik anti tümoral etkisinin temelini oluşturur (5,6). Bu ajan hedef aldığı reseptörlerin intraselüler tirozin kinaz bölgelerinde ATP-bağımlı oto fosforilasyonunu doğrudan engeller ve bunu yapısal benzerliği sayesinde ATP ile kompetitif inhibisyon şeklinde yapar (5,6). Bu inhibisyon geri dönüşümlüdür (5,6). Fakat bu ajan reversible ve kompetitif reseptör blokajı yapmasına rağmen etkinlik süresi oldukça uzundur. Bunun iki nedeni vardır. Birincisi; lapatinibin reseptörün kinaz bölgesini yapısal olarak inaktif bir konformasyonda stabilize etmesi ve bu şekilde sinyal iletimini baskılamasıdır. İkinci nedeni ise; lapatinibin 'slow off-rate' olarak da adlandırılan hedef aldığı reseptörden yavaş ayrılma özelliğidir (6,7). Bu farmakodinamik özelliği sayesinde lapatinib; sistemik ilaç konsantrasyonları düşse bile uzun süreli reseptör inhibisyonuna devam eder. Bu özelliği ile diğer tirozin kinaz inhibitörlerinden ayrılmaktadır (7).

Lapatinib bu mekanizma ile PI3K–Akt ve Ras–Raf–MEK–ERK aksları başta olmak üzere, temel onkojenik sinyal yolaklarını bloke eder. Ras–Raf–MEK–ERK sinyal yolağını inhibe ederek hücre proliferasyonunu engellerken, PI3K/Akt yolunu baskılayarak da anti-apoptotik sinyalleri azaltarak hücre sağkalımının bozulmasını sağlar (4,8). Tüm bunlara ek olarak lapatinib hücre döngüsü G1 fazında duraklamasına neden olur ve anti-apoptotik mekanizmaları baskıladığı gibi aynı zamanda BIM ve benzeri pro-apoptotik sinyallerin artmasına neden olarak tümör hücresinin programlı hücre ölümüne yönlendirilmesini sağlar (8).

Lapatinibin klinik kullanımdaki esas yerini ise, trastuzumab direnci gelişmiş HER2-pozitif tümörlerdeki etkinliği sağlamıştır (9). Trastuzumab direncinin ardındaki mekanizma ise HER-2 reseptörünün ekstraselüler bölgesinin proteolitik parçalanmasını ile oluşan ve bu sayede trastuzumab bağlanma epitopu olmayan fakat aynı zamanda hala kinaz aktivitesini koruyan p95HER2 reseptör varyantının oluşmasıdır (9). Lapatinib ise temel mekanizma olarak intraselüler etkinlik gösterip tirozin kinaz aktivasyonunu engeller ve onkojenik sinyal blokajını sağlar (4,9). Bu

[1] Uzm. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji BD., anavci@ankara.edu.tr, ORCID iD: 0009-0000-6933-1498

DOI: 10.37609/akya.4435.c21677

%20 veya daha fazla mutlak düşüş göstermesi halinde lapatinib kesilmelidir. LVEF normale döndüğünde asemptomatik olması halinde ajanın doz azaltımı ile yeniden başlanması düşünülebilinir. Ancak semptomatik kalp yetmezliği gelişen hastalarda ilaç kalıcı olarak kesilmesi gerekmektedir (28,35).

Lapatinib tedavisi altında nadir de olsa QT aralığında uzama ile prezente olan olgular bildirilmiştir. Bu nedenle elektrolit imbalansı (hipokalsemi, hipokalemi, hipomagnezemi) olan hastalarda dikkatli kullanılmalı ve tedavi öncesi mutlaka düzeltilmelidir (28,35)

Hepatik Toksisite Yönetimi

Lapatinib kullanımı sırasında karaciğer fonksiyon testlerinde artış bildirilmiştir. Bu nedenle tedavi başlangıcında (bazal değerler) ve sonrasında aylık karaciğer fonksiyon testlerinin takibi önerilmektedir. Tedavi başlangıcından aylar sonra da açığa çıkabilir. Ciddi hepatotoksisite (grade 3-4) durumunda ilaç mutlaka kesilmelidir (13,28,29).

Pulmoner Toksisite Yönetimi

İnterstisyel Akciğer Hastalığı lapatinib tedavisi le birlikte oldukça nadir görülmekle birlikte (%0,2 civarında) ölümcül olma potansiyeli olan bir yan etkisidir. Nefes darlığı, öksürük ve ateş gibi semptomlar ile başvuran hastalarda bu olasılık mutlaka düşünülmelidir. Bilgisayarlı tomografi/HRCT ile değerlendirilmesi uygundur. Evre 3 ve üzeri interstisyel akciğer hastalığı tespit edilirse tedavi kesilmelidir (28–30)

KAYNAKLAR

1. Dhillon LS, Wagstaff AJ. ADIS DRUG PROFILE. Drugs. 2007.
2. Bartsch R, Wenzel C, Zielinski CC, Steger GG. HER-2-Positive Breast Cancer Hope Beyond Trastuzumab. Biodrugs. 2007.
3. Wood ER, Truesdale AT, McDonald OB, Yuan D, Hassell A, Dickerson SH, et al. A unique structure for epidermal growth factor receptor bound to GW572016 (Lapatinib) relationships among protein conformation, inhibitor off-rate, and receptor activity in tumor cells. Cancer Res. 2004;64(18):6652–9.
4. Montemurro F, Valabrega G, Aglietta M. Lapatinib: a dual inhibitor of EGFR and HER2 tyrosine kinase activity. Expert Opin Biol Ther. 2007;7(2):257–68.
5. Bilancia D, Rosati G, Dinota A, Germano D, Romano R, Manzione L. Lapatinib in breast cancer. Annals of oncology. 2007;18:vi26–30.
6. Klutchko SR, Zhou H, Winters RT, Tran TP, Bridges AJ, Althaus IW, et al. Tyrosine kinase inhibitors. 19. 6-alkynamides of 4-anilinoquinazolines and 4-anilinopyrido[3,4-d]pyrimidines as irreversible inhibitors of the erbB family of tyrosine kinase receptors. J Med Chem. 2006 Feb 23;49(4):1475–85. doi:10.1021/jm050936o PubMed PMID: 16480284.
7. Gilmer TM, Cable L, Alligood K, Rusnak D, Spehar G, Gallagher KT, et al. Impact of common epidermal growth factor receptor and HER2 variants on receptor activity and inhibition by lapatinib. Cancer Res. 2008 Jan 15;68(2):571–9. doi:10.1158/0008-5472.CAN-07-2404 PubMed PMID: 18199554.
8. Tsang RY, Sadeghi S, Finn RS. Lapatinib, a dual-targeted small molecule inhibitor of EGFR and HER2, in HER2-amplified breast cancer: from bench to bedside. Clin Med Insights Ther. 2011;3:CMT-S3783.
9. Pohlmann PR, Mayer IA, Mernaugh R. Resistance to trastuzumab in breast cancer. Clinical Cancer Research. 2009. p. 7479–91. doi:10.1158/1078-0432.CCR-09-0636 PubMed PMID: 20008848.
10. Scaltriti M, Verma C, Guzman M, Jimenez J, Parra JL, Pedersen K, et al. Lapatinib, a HER2 tyrosine kinase inhibitor, induces stabilization and accumulation of HER2 and potentiates trastuzumab-dependent cell cytotoxicity. Oncogene. 2009;28(6):803–14.
11. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Gilles Romieu C, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus Capecitabine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer A bs t r ac t [Internet]. 2006. Available from: www.nejm.org
12. Cameron D, Casey M, Press M, Lindquist D, Pienkowski T, Romieu CG, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. Breast Cancer Res Treat. 2008;112(3):533–43.
13. Johnston S, Pippen J, Pivot X, Lichinitser M, Sadeghi S, Dieras V, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor - Positive metastatic breast cancer. Journal of Clinical Oncology. 2009 Nov 20;27(33):5538–46. doi:10.1200/JCO.2009.23.3734 PubMed PMID: 19786658.
14. Blackwell KL, Pegram MD, Tan-Chiu E, Schwartzberg LS, Arbushites MC, Maltzman JD, et al. Single-agent lapatinib for HER2-overexpressing advanced or metastatic breast cancer that progressed on first-or second-line trastuzumab-containing regimens. Annals of oncology. 2009;20(6):1026–31.
15. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo HS, Sledge G, Aktan G, et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: Final results from the EGF104900 study. Journal of Clinical Oncology. 2012 Jul 20;30(21):2585–92. doi:10.1200/JCO.2011.35.6725 PubMed PMID: 22689807.
16. Bachelot T, Romieu G, Campone M, Diéras V, Cropet C, Dalenc F, et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): A single-group phase 2 study. Lancet Oncol. 2013 Jan;14(1):64–71. doi:10.1016/S1470-2045(12)70432-1 PubMed PMID: 23122784.
17. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, Di Cosimo S, De Azambuja E, Aura C, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. The Lancet. 2012;379(9816):633–40.
18. Piccart-Gebhart M, Holmes E, Baselga J, De Azambuja E, Dueck AC, Viale G, et al. Adjuvant lapatinib and trastuzumab

for early human epidermal growth factor receptor 2–positive breast cancer: results from the randomized phase III adjuvant lapatinib and/or trastuzumab treatment optimization trial. Journal of Clinical Oncology. 2016;34(10):1034–42.
19. Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, Bencardino K, Lonardi S, Bergamo F, et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016 Jun 1;17(6):738–46. doi:10.1016/S1470-2045(16)00150-9 PubMed PMID: 27108243.
20. Moy B, Goss PE. Lapatinib-Associated Toxicity and Practical Management Recommendations. Oncologist. 2007 Jul 1;12(7):756–65. doi:10.1634/theoncologist.12-7-756 PubMed PMID: 17673607.
21. Perez EA, Koehler M, Byrne J, Preston AJ, Rappold E, Ewer MS. Cardiac safety of lapatinib: pooled analysis of 3689 patients enrolled in clinical trials. In: Mayo Clinic Proceedings. Elsevier; 2008. p. 679–86.
22. Benson III AB, Ajani JA, Catalano RB, Engelking C, Kornblau SM, Martenson Jr JA, et al. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. Journal of Clinical Oncology. 2004;22(14):2918–26.
23. Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun RJ, Bryce J, Chan A, Epstein JB, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. Supportive Care in Cancer. Springer Verlag; 2011. p. 1079–95. doi:10.1007/s00520-011-1197-6
24. Force T, Krause DS, Van Etten RA. Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition. Nat Rev Cancer. 2007;7(5):332–44.
25. Lemmens K, Doggen K, De Keulenaer GW. Role of neuregulin-1/ErbB signaling in cardiovascular physiology and disease: Implications for therapy of heart failure. Circulation. 2007 Aug;116(8):954–60. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.690487 PubMed PMID: 17709650.
26. Ewer S, Lippman SM. "Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity" by Michael. J Clin Oncol. 2005;23:2900–2.
27. Cheng H, Force T. Why do kinase inhibitors cause cardiotoxicity and what can be done about it? Prog Cardiovasc Dis. 2010;53(2):114–20.
28. EPAR – Product information (Summary of product characteristics). European Medicines Agency. (n.d.). Tyverb (lapatinib): EPAR – Product information (Summary of product characteristics [Internet]. [cited 2026 Jan 31]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tyverb-epar-product-information_en.pdf
29. UpToDate. Wolters Kluwer. Lapatinib Drug Information. (n.d.). In UpToDate. Wolters Kluwer [Internet]. [cited 2026 Jan 31]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/lapatinib-drug-information?search=lapatinib&source=panel_search_result&selectedTitle=1~43&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1
30. Camus P, Kudoh S, Ebina M. Interstitial lung disease associated with drug therapy. Br J Cancer. 2004;91(2):S18–23.
31. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Breast cancer (Version 6.2024) [Internet]. 2024 [cited 2026 Jan 31]. Available from: https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?id=1419
32. UpToDate® In R. F. Connor (Ed.) WKluwer. 2025 [Internet]. 2025 [cited 2026 Jan 31]. Management of EGFR inhibitor–related diarrhea. Available from: https://www.uptodate.com/contents/management-of-egfr-inhibitor-related-diarrhea
33. ARAS E, YUCEL KT, EKİNCİOGLU AB, GULLU İ. Capecitabine Induced Hand-Foot Syndrome: A Systematic Review of Case Reports. Clinical and Experimental Health Sciences. 2019 Jun 30;9(2):178–91. doi:10.33808/clinexphealthsci.469538
34. U.S. Food and Drug Administration. U.S. Food and Drug Administration. (n.d.). Tykerb (lapatinib) prescribing information: Severe cutaneous reactions (erythema multiforme, Stevens–Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis). [Internet]. [cited 2026 Jan 31]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/022059Orig1s021lbl.pdf?utm_source=chatgpt.com
35. UpToDate®Wolters Kluwer. UpToDate®. Lapatinib: Drug information. [Internet]. [cited 2026 Jan 31]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/lapatinib-drug-information?search=lapatinib&source=panel_search_result&selectedTitle=1~43&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1
36. Asnani A, Moslehi JJ, Adhikari BB, Baik AH, Beyer AM, De Boer RA, et al. Preclinical models of cancer therapy–associated cardiovascular toxicity: a scientific statement from the American heart association. Circ Res. 2021;129(1):e21–34.

FRUQUİNTİNİB

Cevat İLTERİŞ KIKILI [1]

GİRİŞ VE MOLEKÜL

Fruquintinib, hedefe yönelik tedaviler kapsamında geliştirilen ve vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörlerini (VEGFR-1, VEGFR-2 ve VEGFR-3) yüksek selektiviteyle inhibe eden oral tirozin kinaz inhibitörüdür. Başlıca kullanım alanı çoklu seri tedavi almış metastatik kolorektal karsinomdur. 6-Fluoro-3-hidroksi-2-pirazinkarboksamid türevi küçük bir tirozin kinaz inhibitörüdür ve özellikle kolorektal kanser başta olmak üzere çeşitli solid tümörlerde anjiyogenezin baskılanması amacıyla kullanılmaktadır. Molekül formu, ''$C_{21}H_{21}FN_4O_4$'' 'dur. Molekül ağırlığı yaklaşık olarak 412.42 g/mol'dür ve oral biyoyararlanımı oldukça yüksektir. Plazma yarılanma ömrü yaklaşık 42 saattir ve karaciğerde başlıca CYP3A4 izoenzimi aracılığıyla metabolize edilir. Hem hepatik hem renal yolla vücuttan atılır. (1-6)

ETKİ MEKANİZMASI VE KLİNİK KONUMLANDIRMA

Fruquintinib, VEGF (vasküler endotelyal büyüme faktörü) sinyal yolunu inhibe ederek tümör anjiyogenezini baskılar. Özellikle VEGFR-1, VEGFR-2 ve VEGFR-3 üzerinde yüksek afinite ve seçicilik gösterir. Bu inhibisyon, tümör dokusunun damar yoluyla beslenmesini azaltarak, hücre proliferasyonunu ve metastazı sınırlandırır. Fruquintinib'in yüksek hedef özgüllüğü, hedef dışı etkilerini azaltarak daha iyi tolere edilebilirlik sağlar. Fruquintinib'in diğer tirozin kinaz inhibitörlerinden farkı, oldukça spesifik bir VEGFR inhibitörü olmasıdır. Bu özellik, tedavi etkinliği sağlarken sistemik toksisite riskini azaltır. Ayrıca oral yolla kullanımı, hasta uyumunu artıran önemli bir farmasötik avantaj sunar.(1-6)

Fruquintinib, başta metastatik kolorektal kanser(mCRC) olmak üzere çeşitli solid tümörlerde klinik araştırmalarda denenmiştir ve Çin, ABD, Japonya, Birleşik Krallık ve Avrupa Birliği ülkeleri gibi bazı ülkelerde onaylı tedavi olarak kullanılmaktadır. Çindeki ticari adı ''Elunate''dir. ABD, Avrupa Birliği ülkeleri, Japonya ve Birleşik Krallık'ta kullanılan preparatın ticari adı ise ''Fruzaqla''dır. Hem Elunate hem de Fruzaqla'nın 1 mg ve 5 mg'lık preparatları mevcuttur. Çin'de 2018 yılında mCRC tedavisinde üçüncü basamak ve sonrasında seçenek olarak onay almıştır. 2023 yılında ise ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından da benzer endikasyonla onaylanmıştır.(1, 2, 4, 6, 7)

Kısaca Fruquintinib, günümüzde daha önce platin bazlı kemoterapiler (örneğin oksaliplatin), irinotekan, 5-fluorourasil (5-FU), anti-VEGF ajanları (örneğin bevacizumab) ve RAS mutant olmayan hastalarda anti-EGFR tedavileri (örneğin setuksimab veya panitumumab) gibi standart sistemik tedavileri almış ve hastalığı progresyon göstermiş metastatik kolorektal kanser hastalarında, üçüncü basamak ve sonrasında tercih edilebilecek etkili bir seçenektir. Uluslararası NCCN kılavuzuna göre, fruquintinib, kategori 1 öneriyle, üçüncü basamak sonrası kullanılabilecek bir monoterapi olarak tanımlanmıştır; özellikle regorafenib veya trifluridin-tipirasil (TAS-102) tedavileri

[1] Dr., Koç Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları AD., Medikal Onkoloji BD., IKIKILI@ku.edu.tr, ORCID iD: 0000-0001-8604-9988

DOI: 10.37609/akya.4435.c21678

Renal Yetmezlikte Fruquintinib Doz Modifikasyonu

Fruquintinib esas olarak hepatik metabolize edilir. Renal atılım sınırlıdır. Bu nedenle hafif–orta renal yetmezlikte rutin başlangıç dozu değişikliği gerekmez. Şiddetli renal yetmezlikte (eGFR <30 ml/dk/1.73 m²), klinik çalışma verileri çok sınırlıdır ve rutin fruquintinib kullanımı önerilmez. Kullanılacaksa da çok yakın klinik izlem gerekir ve erken toksisite saptanması halinde hızla ilaca ara verilmesi veya kesilmesi gerekir. Son dönem böbrek yetmezliğinde ise yeterli veri yoktur ve fruquintinib kullanımı önerilmez. Diyalizle atılımına dair güvenilir veri bulunmamaktadır. Sonuç olarak renal yetmezlikte dozdan çok izlem sıklığı belirleyicidir. Hipertansiyon ve proteinüri erken uyarı bulgularıdır. Geriatrik hastalarda renal rezerv düşük olduğu için daha konservatif doz stratejisi tercih edilmelidir.(1, 2, 7, 13, 15, 16)

Hepatik Yetmezlikte Fruquintinib Doz Modifikasyonu

Fruquintinib esas olarak sitokrom P450 sistemi aracılı hepatik metabolizmaya uğrar. Bu nedenle karaciğer fonksiyon bozukluğu, ilacın maruziyetini ve toksisite riskini artırabilir. Klinik veriler hafif hepatik yetmezlikte sınırlı, orta–şiddetli hepatik yetmezlikte ise yetersizdir. Hafif karaciğer yetmezliğinde (Child–Pugh A) genellikle doz değişikliği gerekmez, AST, ALT ve bilirubin açısından yakın izlem ve toksisite gelişirse erkenden ilaca ara verilmesi, ilacın kesilmesi düşünülmelidir. Orta derecede hepatik yetmezlikte (Child–Pugh B) klinik çalışma verileri çok sınırlıdır ve rutin kullanım önerilmez. Kullanılacaksa da daha düşük başlangıç dozları (4mg/gün gibi) düşünülebilinir. Çok yakın biyokimyasal izlem şarttır ve karar mutlaka bireysel şekilde kar-zarar dengesi gözetilerek verilmelidir. Şiddetli hepatik yetmezlikte (Child–Pugh C) fruquintinib kontrendike kabul edilir, kullanımı önerilmez, çünkü artmış sistemik maruziyet ve ciddi hepatotoksisite riski taşır. Güvenlilik verisi de yoktur.(1, 2, 7, 13, 15, 16)

Tedavi sırasında hepatik toksisite gelişirse, AST/ALT'nin üst sınırın 5 katından az arttığı derece 1-2 transaminaz yüksekliğinde yakın izlem önerilir ve tedavi genellikle devam edilir. AST/ALT'nin üst sınırın 5 katından daha fazla arttığı derece 3 ve üzeri transaminaz yüksekliğinde ise fruquintinib geçici olarak kesilir ve değerler derece ≤1 seviyesine düşünce azaltılmış dozda yeniden başlanabilir. AST/ALT artışı ile birlikte bilirubin de yükseliyorsa, ilaç ilişkili hepatotoksisite ön planda düşünülmelidir ve fruquintinib ivedililkle kesilmelidir, yeniden başlama kararı çok dikkatli verilmelidir. Sonuç olarak hepatik yetmezlikte de renal yetmezlik gibi dozdan çok izlem sıklığı belirleyicidir. Geriatrik ve polifarmasili hastalarda daha konservatif yaklaşım önerilir. Alternatif tedaviler, özellikle Child–Pugh B–C hastalarda öncelikle değerlendirilmelidir.(1, 13, 16, 26)

KAYNAKLAR

1. Li, J., et al., *Effect of Fruquintinib vs Placebo on Overall Survival in Patients With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: The FRESCO Randomized Clinical Trial.* Jama, 2018. **319**(24): p. 2486-2496.
2. Eng, C., et al., *Fruquintinib versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer: safety analysis of FRESCO-2.* Oncologist, 2025. **30**(3).
3. Paly, V.F., et al., *Budget impact analysis of introducing fruquintinib for metastatic colorectal cancer previously treated with fluoropyrimidine-, oxaliplatin-, and irinotecan-based chemotherapy and biologics in the United States from the payer perspective.* J Med Econ, 2024. **27**(1): p. 1076-1085.
4. Do, D., et al., *Fruquintinib for Adult Patients With Metastatic Colorectal Cancer.* Am J Ther, 2025. **32**(3): p. e278-e283.
5. Sun, Q., et al., *Discovery of fruquintinib, a potent and highly selective small molecule inhibitor of VEGFR 1, 2, 3 tyrosine kinases for cancer therapy.* Cancer Biol Ther, 2014. **15**(12): p. 1635-45.
6. Shirley, M., *Fruquintinib: First Global Approval.* Drugs, 2018. **78**(16): p. 1757-1761.
7. Fusco, M.J., et al., *FDA Approval Summary: Fruquintinib for the Treatment of Refractory Metastatic Colorectal Cancer.* Clin Cancer Res, 2024. **30**(15): p. 3100-3104.
8. Zhang, Y., et al., *A phase Ib/II study of fruquintinib in combination with paclitaxel as the second-line therapy for advanced gastric cancer.* Cancer Commun (Lond), 2023. **43**(1): p. 150-153.
9. Lu, S., et al., *Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Phase II Study of Fruquintinib After Two Prior Chemotherapy Regimens in Chinese Patients With Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer.* J Clin Oncol, 2018. **36**(12): p. 1207-1217.
10. Zhang, W., et al., *Fruquintinib plus sintilimab in previously bevacizumab-treated, pMMR/MSS refractory metastatic colorectal cancer: a phase 2 clinical trial.* Cancer Immunol Immunother, 2025. **74**(12): p. 381.
11. Wu, X., et al., *Fruquintinib plus sintilimab in patients with advanced endometrial cancer with mismatch-repair proficient status: a multicenter, single-arm, phase Ib/II trial.* Nat Commun, 2025. **17**(1): p. 658.
12. Xie, M.Z., et al., *Synergistic Effects of Fruquintinib Combined with Immune Checkpoint Inhibitors on Metastatic Colorectal Cancer.* J Gastrointest Cancer, 2024. **55**(4): p. 1620-1627.

13. Dasari, A., et al., *FRESCO-2: a global Phase III study investigating the efficacy and safety of fruquintinib in metastatic colorectal cancer.* Future Oncol, 2021. **17**(24): p. 3151-3162.
14. Xu, Y., D. Wang, and Y. Xu, *A Real-World Pharmacovigilance Study of Fruquintinib Based on the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Database.* Cancer Med, 2025. **14**(21): p. e71352.
15. Patell, K., et al., *Metabolism, toxicity and management of fruquintinib: a novel drug for metastatic colorectal cancer.* Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2024. **20**(4): p. 197-205.
16. Dasari, A., et al., *Fruquintinib versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer (FRESCO-2): an international, multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study.* Lancet, 2023. **402**(10395): p. 41-53.
17. Fugate, J.E., et al., *Posterior reversible encephalopathy syndrome: associated clinical and radiologic findings.* Mayo Clin Proc, 2010. **85**(5): p. 427-32.
18. Eremina, V., et al., *VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy.* N Engl J Med, 2008. **358**(11): p. 1129-36.
19. Grávalos, C., et al., *Clinical management of cutaneous adverse events in patients on targeted anticancer therapies and immunotherapies: a national consensus statement by the Spanish Academy of Dermatology and Venereology and the Spanish Society of Medical Oncology.* Clin Transl Oncol, 2019. **21**(5): p. 556-571.
20. Robinson, E.S., et al., *Hypertension induced by vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibition: mechanisms and potential use as a biomarker.* Semin Nephrol, 2010. **30**(6): p. 591-601.
21. Tan, S., et al., *Efficacy and safety of fruquintinib dose-escalation strategy for elderly patients with refractory metastatic colorectal cancer: A single-arm, multicenter, phase II study.* Cancer Med, 2023. **12**(24): p. 22038-22046.
22. Caletti, S., et al., *Management of VEGF-Targeted Therapy-Induced Hypertension.* Curr Hypertens Rep, 2018. **20**(8): p. 68.
23. Cheron, C., *[Treatment of hand-foot syndrome in the context of targeted therapies].* Rev Infirm, 2019. **68**(250): p. 37-39.
24. Uyl, T.J.J., et al., *Mechanisms of anti-VEGF therapy-induced kidney injury: current insights and future perspectives in combination with immune checkpoint inhibitors.* Am J Physiol Renal Physiol, 2025. **329**(2): p. F284-f299.
25. Triplett, J.D., et al., *Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES): diagnosis and management.* Pract Neurol, 2022. **22**(3): p. 183-189.
26. Cetin, B., et al., *Hepatotoxicity of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: clinical practice and evidence.* Drugs & Therapy Perspectives, 2017. **33**(8): p. 395-402.

AVUTOMETİNİB

Gözde BALKAYA AYKUT [1]

MOLEKÜL

Avutometinib (VS-6766; CH-5127566/RO-5126766/RG-7304 geliştirme kodlarıyla da bilinir) oral yoldan uygulanan, antineoplastik küçük molekül bir RAF/MEK kenetleyici inhibitör olup MAPK (RAF/MEK/ERK) sinyal yolunda RAF ve MEK kinazlarını eş zamanlı bloke ederek MEK ve ERK fosforilasyonunu inhibe eder; böylece tümör hücre proliferasyonunu azaltıp apoptozu artırır. Klinik uygulamada avutometinib, 3,2 mg dozunda haftada iki kez (her uygulamada 0,8 mg'lık dört kapsül), defaktinib (FAK inhibitörü) ise 200 mg dozunda günde iki kez uygulanır. Tedavi, dört haftalık döngüler hâlinde, üç hafta tedavi ve bir hafta ara şeklinde uygulanır ve ilaçlar yemekle birlikte alınır. Kaçırılan dozlarda, avutometinib için ≥24 saat, defaktinib için ise ≥6 saat gecikme olması durumunda ilgili doz atlanır; kusma durumunda ek doz alınmaz. Avutometinibin maruziyeti 0,1–5 mg tek doz aralığında dozla orantılı artış gösterir. Medyan Tmax yaklaşık 2 saat (açlıkta) olup ilacın yaklaşık %99'u plazma proteinlerine bağlanır. Dağılım hacmi (Vd) yaklaşık 25 L'dir; ilaç başlıca CYP3A4 ve non-enzimatik yollarla metabolize edilir. Ortalama klerensi (CL) yaklaşık 0,3 L/saat, eliminasyon yarı ömrü (t½) ise yaklaşık 51 saattir. Oral dozun yaklaşık %52'si idrarla (%3,2'si değişmeden) ve %39'u feçesle (%9,5'i değişmeden) atılır.

Etki Mekanizması

Avutometinib, sınıfında ilk oral RAF (Rapidly Accelerating Fibrosarcoma) / MEK (mitojenle aktive olan protein kinaz kinaz) kenetleyici inhibitörü olup, MEK kinaz aktivitesini güçlü şekilde baskılar ve dominant-negatif RAF/MEK komplekslerinin oluşumunu indükler. Bu mekanizma aracılığıyla, RAF protein A (ARAF), RAF protein B (BRAF) ve RAF protein C (CRAF) tarafından mediatörlüğü yapılan MEK fosforilasyonu ile kompansatuvar ve adaptif MEK yeniden aktivasyonu etkili biçimde engellenmektedir (1-2). Avutometinib, yalnızca MEK'i hedefleyen inhibitörlerden (MEKi) farklı olarak, hem MEK kinaz aktivitesini doğrudan inhibe eder hem de RAF proteinlerinin MEK'i fosforile etme yeteneğini bloke eder. Bu özgün RAF/MEK kenetleyici mekanizması sayesinde, MEK'e özgü inhibitörlerin etkinliğini sınırlayan kompansatuvar MEK fosforilasyonu ve feedback aktivasyonu ortaya çıkmaksızın, MEK sinyal yolunun etkin ve sürdürülebilir biçimde baskılanması sağlanır (3).

RAS tarafından kontrol edilen RAF/MEK/ERK mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) sinyal yolu, hücresel proliferasyon, farklılaşma, hücresel sağkalım ve hücre migrasyonu gibi temel biyolojik süreçlerin düzenlenmesinde merkezi bir rol oynamaktadır.

Bu sinyal yolunun sürekli ve regülasyondan bağımsız aktivasyonu, başta pankreas, kolorektal, akciğer, over ve böbrek kanserleri olmak üzere çok sayıda malignitenin patogenezinde kritik bir moleküler belirleyici olarak tanımlanmıştır. MAPK kaskadının aberan aktivasyonu, tümör hücrelerinde proliferatif kontrolün kaybı, hücresel sağkalımın artışı ve antineoplastik tedavilere karşı direnç mekanizmalarının gelişimi ile yakın ilişki göstermektedir (4).

[1] Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, gozdebalkayaa@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-9397-4733

DOI: 10.37609/akya.4435.c21679

Hepatotoksisite	Derece 3	Aşağıdaki durumlarda avutometinib ve defaktinib tedavisine ara verilir: • AST ve/veya ALT artışı derece ≤1 ile birlikte seyreden derece 3 hiperbilirubinemi derece ≤1'e veya bazal düzeye gerileyince tedaviye aynı dozda devam edilir. • AST ve/veya ALT artışı derece 2 ile birlikte seyreden derece 3 hiperbilirubinemi; hiperbilirubinemi derece ≤1'e veya bazal düzeye gerileyince tedaviye aynı dozda devam edilir. AST ve/veya ALT artışı derece >2 ile birlikte seyreden derece 3 hiperbilirubinemi durumunda tedavi kalıcı olarak sonlandırılır.
Hepatotoksisite	Derece 4	Tedaviye ara verilir: • AST ve/veya ALT artışı derece ≤1 ile birlikte seyreden derece 4 hiperbilirubinemi; 1 hafta içinde düzelme olursa azaltılmış dozda tedaviye yeniden başlanır. Kalıcı kesilme: • AST ve/veya ALT'de derece 4 artış. • AST/ALT artışı derece ≤1 ile birlikte seyreden ancak 1 hafta içinde düzelmeyen derece 4 hiperbilirubinemi. • AST/ALT artışı derece ≥2 ile birlikte seyreden derece 4 hiperbilirubinemi.
Advers Reaksiyon	Şiddet	Doz Modifikasyonu
Kreatin Fosfokinaz (CPK) Artışı	Derece 3	Avutometinib ve defaktinib tedavisine ara verilir; 3 hafta içinde CPK derece ≤1'e gerilerse aynı dozda tedaviye devam edilir. Kalıcı kesilme: Klinik olarak uygun görülen durumlarda veya düzelme sağlanamazsa tedavi kalıcı olarak sonlandırılır.
	Derece 2	Advers reaksiyon destekleyici tedaviye yanıt vermezse veya derece ≤1'e geriledikten sonra tekrarlarsa, avutometinib ve defaktinib tedavisine ara verilmesi düşünülmelidir.
Diğer Advers Reaksiyonlar	Derece 3	İlk ortaya çıkışta, advers reaksiyon başlangıç (bazal) düzeyine veya CTCAE derece ≤1'e gerileyene kadar tedavi geçici olarak kesilir; klinik düzelme sağlandıktan sonra tedaviye aynı dozda yeniden başlanır. Doz azaltımına rağmen tekrarlayan derece 3 advers reaksiyonlarda tedavi kalıcı olarak sonlandırılır.
	Derece 4	Avutometinib ve defaktinib tedavisi kalıcı olarak kesilir.

KAYNAKLAR

1. Dual RAF–MEK Inhibitor Assessed. *Cancer Discovery.* 2021;11(1):5-6. doi:10.1158/2159-8290.Cd-nb2020-101
2. Grisham R, Monk BJ, Van Nieuwenhuysen E, et al. GOG-3097/ENGOT-ov81/GTG-UK/RAMP 301: a phase 3, randomized trial evaluating avutometinib plus defactinib compared with investigator's choice of treatment in patients with recurrent low grade serous ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer. 2025;35(11):101832. doi:10.1136/ijgc-2024-005919
3. Gonzalez-Del Pino GL, Li K, Park E, Schmoker AM, Ha BH, Eck MJ. Allosteric MEK inhibitors act on BRAF/MEK complexes to block MEK activation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2021;118(36):e2107207118. doi:10.1073/pnas.2107207118
4. Martinez-Garcia M, Banerji U, Albanell J, et al. First-in-human, phase I dose-escalation study of the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of RO5126766, a first-in-class dual MEK/RAF inhibitor in patients with solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2012;18(17):4806-4819. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-0742
5. Dawson JC, Serrels A, Stupack DG, Schlaepfer DD, Frame MC. Targeting FAK in anticancer combination therapies. Nat Rev Cancer. 2021;21(5):313-324. doi:10.1038/s41568-021-00340-6.
6. Banerjee SN, Van Nieuwenhuysen E, Aghajanian C, et al. Erratum: Efficacy and Safety of Avutometinib ± Defactinib in Recurrent Low-Grade Serous Ovarian Cancer: Primary Analysis of ENGOT-OV60/GOG-3052/RAMP 201. J Clin Oncol. 2025;43(32):3547. doi:10.1200/JCO-25-02377
7. Banerjee S, Krebs MG, Greystoke A, et al. Defactinib with avutometinib in patients with solid tumors: the phase 1 FRAME trial. Nat Med. 2025;31(9):3074-3080. doi:10.1038/s41591-025-03763-y.
8. Reuss JE, Gandhi SG, Spigel DR, et al. RAMP 202: a phase2 study of avutometinib (VS-6766) ± defactinib, in patients with advanced KRAS G12V mutant non–small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 41, 9100-9100(2023). DOI:10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.9100
9. Lim KH, Spencer KR, Safyan RA, Picozzi VJ, Varghese AM, Siolas D et al. Avutometinib/defactinib and gemcitabine/nab-paclitaxel combination in first-line metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma: Initial safety and efficacy of phase 1b/2 study (RAMP 205). J Clin Oncol. 2024 Jun;42:4140. doi:10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.4140
10. Lim K-H, Safyan RA, Perez K, et al. Avutometinib/defactinib and gemcitabine/nab-paclitaxel combination in first-line metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma: updated safety and efficacy of a phase 1b/2 study (RAMP 205). J Clin Oncol 43, e16403-e16403(2025). DOI:10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.e16403
11. Seedor RS, Terai M, Majeed A, et al. Abstract CT260: A phase II trial of defactinib combined with avutometinib in patients with metastatic uveal melanoma. *Cancer Research.* 2024;84(7_Supplement): CT260-CT260. doi:10.1158/1538-7445.Am2024-ct260
12. Grisham RN, Praiss A, Iasonos A, et al. Single arm phase II study of avutometinib and defactinib in advanced or recurrent mesone-phric or mesonephric-like (MLA) gynecologic cancer: interim results [presentation]. In: Society of Gynecologic Oncology (SGO) Annual Meeting on Women's Cancer. 2025.

DEFAKTİNİB

Ceren MORDAĞ ÇİÇEK [1]

KISA BİLGİ – TANIMLAMA

Defaktinib, fokal adezyon kinazı (FAK) ve prolin açısından zengin tirozin kinaz 2'yi (PYK2) hedefleyen, tümör hücre sağkalımı ve migrasyonunun temel düzenleyicileri üzerinde etkili olan, oral yolla uygulanan küçük moleküllü bir inhibitördür (1).

ETKİ MEKANİZMASI

Fokal adezyon kinazı (FAK;gen adı PTK2), hücre-ekstrasellüler matriks etkileşimlerinden gelen sinyalleri ileten ve hücre sağkalımı, göç, proliferasyon ve invazyon gibi süreçleri düzenleyen bir adaptör protein ve non-reseptör tirozin kinazdır (2,3). FAK, integrinlerin hücre dışı matrikse bağlanmasıyla fokal adezyon bölgelerine çekilir ve burada paxillin ve talin gibi adezyon proteinleriyle etkileşime girerek katalitik olarak aktive olur (3,4). Aktivasyon sürecinin kritik bir basamağı, FAK'ın Tirozin 397 (Y397) otofosforilasyonudur; bu fosforilasyon, SRC(Sarcoma virus) kaynaklı non-reseptör tirozin kinaz bağlanmasını ve FAK'ın Y576/Y577 bölgelerindeki ek fosforilasyonları gerçekleştirmesini sağlar, böylece tam katalitik aktivasyon sağlanır (2,5). FAK yalnızca sitoplazmadaki fokal adezyon bölgelerinde değil, aynı zamanda hücre çekirdeğinde de lokalize olabilmektedir ve burada transkripsiyonel düzenleyici komplekslerin iskeletini oluşturarak p53 ve sitokin ekspresyonu gibi genetik yolları etkiler (6). Bu çok yönlü rolü, FAK'ı kanser hücrelerinin hayatta kalması, tümör mikroçevresinin modülasyonu ve terapötik direncin geliştirilmesinde merkezi bir hedef haline getirir(1,5-7). Tümör mikroçevresi ile kanser hücreleri arasındaki etkileşimlerin düzenlenmesinde kritik bir düğüm noktası olan FAK sinyal yolu, özellikle invazyon, metastaz ve tedavi direnci gelişiminde önemli katkı sağlar. Defaktinib, FAK'ın otofosforilasyonunu inhibe ederek downstream sinyal yollarını baskılar ve böylece tümör hücrelerinin proliferasyonunu ve migrasyonunu azaltırken apoptozu artırabilir. Bu özellikleri nedeniyle defaktinib, özellikle solid tümörlerde ve stromal bağımlı malignitelerde potansiyel bir terapötik hedef olarak öne çıkmaktadır (5).

FAZ ÇALIŞMALARI

Avutometinib ve defaktinib kombinasyonunun klinik etkinliği ilk olarak FRAME (faz I) çalışmasında değerlendirilmiştir. Avutometinib, RAF ve MEK sinyal yolunu eş zamanlı baskılayan bir RAF/MEK çift hedefli inhibitörü iken, defaktinib FAK ve PYK2 inhibitörüdür ve hücre proliferasyonu, migrasyonu ve tedavi direnci ile ilişkili sinyal yollarını hedefler. 18 Aralık 2017 ile 8 Haziran 2023 tarihleri arasında yürütülen çalışmaya toplam 91 hasta dahil edilmiş, bunların 90'ı en az bir doz tedavi alarak güvenlilik analizine dahil edilmiştir. Medyan takip süresi 12,2 aydır (%95 GA: 9,0–15,5). Güvenlik popülasyonu, doz artırma (n=12) ve doz genişletme kohortlarından oluşmakta olup; düşük dereceli seröz over kanseri (n=19), KRAS mutasyonlu küçük hücreli dışı akciğer kanseri (n=20),

[1] Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji, cerenmordag@gmail.com,ORCID iD: 0000-0002-9140-1453

DOI: 10.37609/akya.4435.c21680

KAYNAKLAR

1. Banerjee S, Krebs MG, Greystoke A, et al. Defactinib with avutometinib in patients with solid tumors: the phase 1 FRAME trial. *Nature Medicine*. 2025;31(9):3074–3080. doi:10.1038/s41591-025-03763-y.
2. Schaller MD, Hildebrand JD, Shannon JD, et al. Autophosphorylation of focal adhesion kinase directs SH2-dependent binding of pp60src. *Mol Cell Biol*. 1994;14(3):1680–1688. doi: 10.1128/mcb.14.3.1680-1688.1994.
3. Parsons JT. Focal adhesion kinase: the first ten years. *J Cell Sci*. 2003;116(Pt 8):1409–1416.
4. Mitra SK, Hanson DA, Schlaepfer DD. Focal adhesion kinase: in command and control of cell motility. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2005;6(1):56–68. doi: 10.1038/nrm1549.
5. Sulzmaier FJ, Jean C, Schlaepfer DD. FAK in cancer: mechanistic findings and clinical applications. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(9):598–610. doi:10.1038/nrc3792.
6. Lim ST, Chen XL, Lim Y, et al. Nuclear FAK promotes cell proliferation and survival through FERM-enhanced p53 degradation. *Molecular Cell*. 2008;29(1):9–22. doi:10.1016/j.molcel.2007.11.031.
7. Zhao J, Guan JL. Signal transduction by focal adhesion kinase in cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2009;28(1–2):35–49. doi: 10.1007/s10555-008-9165-4.
8. Banerjee SN, Van Nieuwenhuysen E, Aghajanian C, et al. The combination of avutometinib and defactinib in treating recurrent low-grade serous ovarian cancer: a plain language summary of the Phase II clinical trial ENGOT-OV60/GOG-3052/RAMP 201. *Future Oncology*. 2025;21(30):3859–3871. doi:10.1080/14796694.2025.2595130.
9. Grisham R, Monk BJ, Van Nieuwenhuysen E, et al. GOG-3097/ENGOT-ov81/GTG-UK/RAMP 301: a phase 3, randomized trial evaluating avutometinib plus defactinib compared with investigator's choice of treatment in patients with recurrent low grade serous ovarian cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2025;35(11):101832. doi:10.1136/ijgc-2024-005919.
10. Yoshimura A, Horinaka M, Yaoi T, et al. Epithelial-mesenchymal transition status is a remarkable biomarker for the combination treatment with avutometinib and defactinib in KRAS-mutated non-small cell lung cancer. *British Journal of Cancer*. 2024;131(2):361–371. doi:10.1038/s41416-024-02727-2.

REGORAFENİB

Bekir UCUN [1]

MOLEKÜL (KISA BİLGİ - TANIMLAMA)

Regorafenib (ticari adı Stivarga®), Bayer tarafından geliştirilmiş, kimyasal olarak 4-[4-({[4-Kloro-3-(triflorometil)fenil]karbamoil}amino)-3-florofenoksi]-N-metilpiridin-2-karboksamid formülüne sahip bir oral tirozin kinaz inhibitörüdür (1,13). Molekül ağırlığı 482.83 g/mol'dür. Yapısındaki "diflorometil" grubu içeren benzimidazol halkası, geliştirilmiş kinaz inhibisyon profili ve ek farmakokinetik özellikler sağlar (12). 2012 yılında FDA tarafından mKRK endikasyonu ile onaylanmış, aynı yıl GIST ve 2017'de HCC için ek onaylar almıştır (1,13,14).

FARMAKOKİNETİK VE DOZ

- **Doz ve Uygulama:** Standart başlangıç dozu, 28 günlük bir döngünün ilk 21 günü boyunca günde bir kez 160 mg (4 tablet)'dır, ardından 7 günlük bir ilaçsız ara verilir (1,13). Tabletin düşük yağlı (<%30) hafif bir kahvaltı ile birlikte alınması önerilir, çünkü yüksek yağlı bir yemek plazma konsantrasyonunu (AUC) yaklaşık %48 artırabilir (1,13).
- **Emilim ve Dağılım:** Oral biyoyararlanımı yaklaşık %69-83'tür. Maksimum plazma konsantrasyonuna (Cmax) 4 saatte ulaşılır. İnsan plazma proteinlerine %95'in üzerinde bağlanır (1,13).
- **Metabolizma ve Atılım:** Regorafenib başlıca karaciğerde, CYP3A4 ve UGT1A9 enzimleri aracılığıyla, aktif metabolitleri M-2 (N-oksid) ve M-5 (N-oksid ve N-desmetil) oluşacak şekilde metabolize olur (1,13). M-2 ve M-5'in farmakolojik aktivitesi ana bileşik ile benzerdir. Atılımın %71'i fekal (değişmemiş %33, metabolitler %24), %19'u idrar yoluyla gerçekleşir. Terminal yarı ömrü yaklaşık 28 saat (regorafenib), 25 saat (M-2) ve 51 saattir (M-5) (1,13).
- **Özel Popülasyonlar:** Şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh C) ve şiddetli böbrek yetmezliği (GFR <30 mL/dak) olan hastalarda kullanımı kontrendikedir veya dikkatle değerlendirilmelidir (1,13,14). Yaşlı hastalarda (<65 vs ≥65) anlamlı bir farmakokinetik fark yoktur, ancak yan etki insidansı artabilir (1,6,13). Gerçek yaşam çalışmaları, hastaların yaklaşık %40'ında 80 mg/gün gibi daha düşük başlangıç dozlarının tercih edildiğini göstermektedir (26).

Etki Mekanizması

Regorafenib'in anti-tümör aktivitesi, tümör hücresinin kendisi, tümörle ilişkili stroma ve anjiyogenez üzerinde eşzamanlı etki gösteren çoklu kinaz inhibisyonuna dayanır (1,12). Bu "çok yönlü saldırı" stratejisi, tek bir yolak inhibisyonuna direnç gelişimini zorlaştırır (12).

1. **Anjiyogenezin Güçlü İnhibisyonu:** Tümör beslenmesi ve metastaz için hayati öneme sahip yeni damar oluşumunu (anjiyogenez) baskılamak için VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 ve TIE2 reseptör tirozin kinazlarını yüksek afinite ile inhibe eder (1,12).

[1] Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji, bekirucun@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-5881-4395

DOI: 10.37609/akya.4435.c21681

- **Hipertansiyon:** Regorafenib, sıklıkla tedavinin ilk siklusunda ortaya çıkan hipertansiyona neden olabilir (1,3,5). Tedaviye başlamadan önce kan basıncı optimal düzeyde kontrol altına alınmalıdır (3,20). Tedavi süresince, özellikle ilk 6 hafta boyunca kan basıncı haftalık olarak izlenmeli ve gerektiğinde antihipertansif tedavi başlanmalıdır (1,3,20). Şiddetli veya kontrol edilemeyen hipertansiyon durumunda regorafenib geçici veya kalıcı olarak kesilmelidir (1,3,5,22).
- **Kardiyak İskemi ve İnfarktüs:** Miyokardiyal iskemi ve infarktüs vakaları bildirilmiştir (1,3,13). Koroner arter hastalığı öyküsü olan veya kardiyak risk faktörleri taşıyan hastalarda dikkatli kullanılmalı, yeni veya akut kardiyak semptomlar gelişirse tedavi kesilmelidir (1,3,5,13).
- **Kanama:** Regorafenib kanama riskini artırır. Ciddi ve ölümcül kanamalar bildirilmiştir (1,3,5). Kalıtsal kanama diyatezi olan, antikoagülan veya diğer kanama riskini artıran ilaçları kullanan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Özellikle warfarin (CYP2C9 substratı) ile birlikte kullanımda INR daha sık izlenmelidir (1,3,5,13). Hayatı tehdit eden kanama durumunda regorafenib kalıcı olarak kesilmelidir (1,3,5).
- **Gastrointestinal Perforasyon ve Fistül:** Nadir fakat ciddi ve ölümcül olabilen gastrointestinal perforasyon veya fistül vakaları bildirilmiştir (1,3,13,20). Karın ağrısı, şişkinlik, ateş, titreme, bulantı veya kusma gibi semptomlar gelişen hastalarda bu durumdan şüphelenilmeli ve doğrulanırsa regorafenib kalıcı olarak kesilmelidir (1,3,13,20).
- **Dermatolojik Toksisite:** El-ayak deri reaksiyonu (HFSR) en sık görülen ve doz sınırlayıcı toksisitedir. Şiddetine göre doz azaltımı, tedaviye ara verilmesi veya kalıcı kesim gerekebilir (1,3,5,13,24). Şiddetli döküntü de görülebilir (1,3,13). Tedaviye başlamadan önce hastalar bu risk konusunda bilgilendirilmeli ve koruyucu önlemler (yoğun nemlendirici, basıncı azaltan ayakkabılar) almaları sağlanmalıdır (1,2,24). HFSR'nin uyum üzerindeki olumsuz etkisi göz önüne alındığında, proaktif yönetim daha da önem kazanmaktadır (27).
- **Enfeksiyonlar:** Regorafenib, üriner sistem enfeksiyonları, nazofarenjit, fungal enfeksiyonlar ve pnömoni gibi enfeksiyonların sıklığını ve şiddetini artırabilir (1,3,5). Yeni veya kötüleşen ateş gibi enfeksiyon belirtilerinde tedaviye ara verilmeli ve enfeksiyon tedavi edilmelidir (1,3).
- **Yara İyileşmesinde Gecikme:** VEGFR inhibisyonu yara iyileşmesini olumsuz etkileyebilir (1,3). Büyük cerrahi girişimlerden en az **2 hafta önce** regorafenib kesilmeli ve ameliyat sonrası yara iyileşmesi tamamlanana kadar (en az 2 hafta) tedaviye başlanmamalıdır (1,3,5,13).
- **Reversible Posterior Lökoensefalopati Sendromu (RPLS):** Nadir görülen ancak ciddi bir nörolojik durumdur. Baş ağrısı, nöbet, konfüzyon, görme bozuklukları gibi belirtilerde RPLS'den şüphelenilmeli ve doğrulanırsa regorafenib kalıcı olarak kesilmelidir (1,3,13).
- **Trombositopenik Mikroanjiopati (TMA):** Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından 2023 yılında yapılan bir güncelleme ile regorafenib kullanımına bağlı olarak **nadir** görülen TMA vakaları (trombotik trombositopenik purpura benzeri) bildirilmiştir (14). Hemolitik anemi, trombositopeni, yorgunluk, nörolojik bulgular, böbrek fonksiyon bozukluğu ve ateş gibi semptomlarda TMA'dan şüphelenilmeli ve doğrulanırsa regorafenib derhal kesilmelidir (14).
- **Embriyo-Fetal Toksisite:** Hayvan çalışmalarında teratojenik ve embriyotoksik etkiler gösterilmiştir (1,3). Bu nedenle, gebe kadınlarda kullanılmamalıdır. Hem kadın hem de erkek hastalar, tedavi sırasında ve son dozdan sonra en az 2 ay boyunca etkili doğum kontrolü kullanmalıdır (1,3,13).

KAYNAKLAR

1. Yalçın, Ş. (Ed.). (2024). *Kolon Kanseri: Tanı ve Tedavi* (1. baskı). Ortadoğu Reklam Tanıtımı Yayıncılık Turizm Eğitim İnşaat Sanayi ve Ticaret A.Ş.
2. Grothey, A., Van Cutsem, E., Sobrero, A., et al. (2013). Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet, 381*(9863), 303-312. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61900-X
3. Li, J., Qin, S., Xu, R., et al. (2015). Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology, 16*(6), 619-629. DOI: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70156-7
4. Adenis, A., de la Fouchardiere, C., Paule, B., et al. (2016). Survival, safety, and prognostic factors for outcome with Regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer refractory

to standard therapies: results from a multicenter study (REBECCA) nested within a compassionate use program. *BMC Cancer, 16*, 412. DOI: https://doi.org/10.1186/s12885-016-2440-9

5. Tabernero, J., Prausová, J., Yoon, H. H., et al. (2019). Regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer who progressed after standard therapy: results of the large, single-arm, open-label phase IIIb CONSIGN study. *The Oncologist, 24*(2), 185-192. DOI: https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0256
6. Komatsu, Y., Yuki, S., Fukuoka, S., et al. (2021). Regorafenib with a lower starting dose in patients with metastatic colorectal cancer: a retrospective study. *Clinical Colorectal Cancer, 20*(3), e151-e157. DOI: https://doi.org/10.1016/j.clcc.2021.01.006
7. Demetri, G. D., Reichardt, P., Kang, Y. K., et al. (2013). Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet, 381*(9863), 295-302. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61857-1
8. Bruix, J., Qin, S., Merle, P., et al. (2017). Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet, 389*(10064), 56-66. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32453-9
9. Lombardi, G., De Salvo, G. L., Brandes, A. A., et al. (2019). Regorafenib compared with lomustine in patients with relapsed glioblastoma (REGOMA): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet Oncology, 20*(1), 110-119. DOI: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30675-2
10. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). (2024). *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer, Version 3.2024*. Erişim adresi: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf
11. European Society for Medical Oncology (ESMO). (2020). Clinical Practice Guidelines for Metastatic Colorectal Cancer. *Annals of Oncology, 31*(10), 1291-1305. DOI: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.022
12. Strumberg, D., & Schultheis, B. (2012). Regorafenib for cancer. *Expert Opinion on Investigational Drugs, 21*(6), 879-889. DOI: https://doi.org/10.1517/13543784.2012.684753
13. U.S. Food and Drug Administration (FDA). (2012). *Stivarga (regorafenib) Prescribing Information*. Erişim adresi: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/203085lbl.pdf
14. European Medicines Agency (EMA). (2023). *Stivarga (regorafenib) Summary of Product Characteristics*. Erişim adresi: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stivarga-epar-product-information_en.pdf
15. National Cancer Institute (NCI). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. Erişim adresi: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50
16. Duffaud, F., Mir, O., Boudou-Rouquette, P., et al. (2019). Efficacy and safety of regorafenib in adult patients with metastatic osteosarcoma: a non-comparative, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *The Lancet Oncology, 20*(1), 120-133. DOI: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30742-3
17. Tap, W. D., et al. (2017). Phase II study of regorafenib in patients (pts) with advanced/metastatic osteosarcoma (OS). *Journal of Clinical Oncology, 35*(15_suppl), 11005-11005. DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.11005
18. Rethouze, F., et al. (2025). COREGO: drug-drug interaction analysis on the efficacy and safety of regorafenib in patients with a sarcoma: pooled analysis of the data from the REGOSARC and REGOBONE trials. *ESMO Open, 10*(6), 105117. DOI: https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2025.105117
19. National Library of Medicine. (2025). *ZINCLO-HAND: Zinc and Clobetasol for the Prevention of Regorafenib-Induced Hand-Foot Skin Reaction*. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT06856590. Erişim adresi: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06856590
20. Drugs.com. (2025). *Stivarga: Package Insert / Prescribing Information*. Erişim adresi: https://www.drugs.com/pro/stivarga.html
21. electronic Medicines Compendium (eMC). (2025). *Stivarga 40 mg film-coated tablets - Patient Information Leaflet*. Erişim adresi: https://www.medicines.org.uk/emc/product/1263/xpil/print
22. National Institutes of Health (NIH). (2014). *Table 3: Dose modification guidelines for regorafenib-associated toxicities*. PMC 3913844. Erişim adresi: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3913844/table/Tab3/
23. Simonelli, M., et al. (2025). A phase 1, first-in-human study of regorafenib plus temozolomide with or without radiotherapy in patients with newly diagnosed MGMT methylated, IDHwt glioblastoma: The REGOMA-2 trial. *Journal of Clinical Oncology, 43*(16_suppl), 2068. DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.2068
24. McLellan, B., Ciardiello, F., Lacouture, M. E., Segaert, S., & Van Cutsem, E. (2015). Regorafenib-associated hand-foot skin reaction: practical advice on diagnosis, prevention, and management. *Annals of Oncology, 26*(10), 2017-2026. DOI: https://doi.org/10.1093/annonc/mdv244
25. de Prado, J., García-Alfonso, P., Gallego, J., et al. (2024). Efficacy and safety of regorafenib for the treatment of metastatic colorectal cancer in routine clinical practice: results from a Spanish hospital. *Frontiers in Oncology, 14*, 1446945. DOI: https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1446945
26. Kim, Y. J., Merle, P., Finn, R. S., et al. (2025). Regorafenib for Hepatocellular Carcinoma in Real-World Practice (REFINE): A Prospective, Observational Study. *Liver Cancer, 14*, 391-407. DOI: 10.1159/000542285
27. Sakamoto, T., et al. (2019). Factors Associated With Regorafenib Adherence With Metastatic Colorectal Cancer. *Patient Preference and Adherence, 13*, 1745-1750. DOI: 10.2147/PPA.S217835

VANDETANİB

Mehmet Cem FİDAN [1]

MOLEKÜL YAPISI

Vandetanib, kimyasal ismiyle [N-(4-bromo-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-[(1-methylpiperidin-4-yl) methoxy)quinazolin-4-amine) olan, düşük moleküler ağırlıklı bir bileşiktir (1). Yapısal olarak, C-7 konumunda bazik bir yan zincir içeren yeni bir 4-anilino-kinazolin türevi olarak sınıflandırılır (2,3). Bu moleküler tasarım, ilacın oral yoldan yüksek biyoyararlanım göstermesini ve hücre içi sinyal iletim yollarını hedeflemesini sağlar. Vandetanib, tirozin kinaz enzimlerinin hücre içi Mg–ATP bağlama bölgeleriyle yarışarak çalışacak şekilde sentetik olarak üretilmiştir (2,4,5).

ETKİ MEKANİZMASI

Vandetanib'in temel farmakolojik etkisi, tümör büyümesi, sağ kalımı ve anjiyogenezi için kritik olan birden fazla reseptör tirozin kinaz (RTK) yolunu eş zamanlı olarak inhibe etmesine dayanır (1,6,7).

- VEGFR İnhibisyonu ve Anti-Anjiyogenik Etki: Vandetanib, özellikle vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü-2'nin (VEGFR-2/KDR) güçlü bir inhibitörüdür ve bu reseptör üzerindeki yarı maksimal inhibitör konsantrasyonu (IC50) 40 nM'dir (1). Ayrıca VEGFR-3 (Flt-4) üzerinde de orta düzeyde (IC50 = 110 nM) etkinlik gösterir. VEGF sinyali, endotel hücre proliferasyonu, migrasyonu ve yeni kan damarlarının oluşumu (patolojik anjiyogenez) için en güçlü uyarıcıdır (8–10). Vandetanib, VEGFR-2'yi bloke ederek tümörün beslenmesi için gerekli olan damar gelişimini (neovaskülarizasyon) %70'in üzerinde bir oranda azaltabilir (2).
- EGFR İnhibisyonu: İlaç, epidermal büyüme faktörü reseptörünün (EGFR/HER1) tirozin kinaz aktivitesini submikromolar düzeyde (IC50 = 500 nM) inhibe eder (1). EGFR sinyal yolu, epitelyal kökenli birçok kanserde aşırı ifade edilir veya mutasyona uğrar; bu durum doğrudan tümör hücresi proliferasyonu ve metastazı uyarır (5). Vandetanib, EGFR otokrin sinyallerini keserek hem antitümör hem de dolaylı yoldan anjiyogenezi baskılayıcı etki gösterir (2).
- RET Kinaz Blokajı: Vandetanib'in en kritik hedeflerinden biri RET reseptör tirozin kinaz aktivitesidir (3,7). Özellikle medüller tiroid kanserlerinde (MTK) görülen onkojenik RET izoformlarının (örneğin RET/PTC3, RET/MEN2B ve sporadik vakalardaki M918T mutasyonu) enzimatik aktivitesini yaklaşık 100 nM düzeyinde etkili bir şekilde bloke eder (6,11,12). RET sinyalinin engellenmesi, MTK tümör hücrelerinin çoğalma özerkliğini yitirmesine ve morfolojik olarak normale dönmesine neden olur (6).
- Hücre İçi Sinyal Yolakları ve Özgünlük: *Drosophila* modellerinde yapılan çalışmalar, Vandetanib'in doğrudan reseptör seviyesinde etki gösterdiğini kanıtlamıştır (13). İlaç, Ras veya Raf gibi aşağı akış (downstream) bileşenlerini doğrudan hedeflemez, sinyali en tepede (reseptör seviyesinde) keser (13). Ayrıca, bu çoklu hedefleme stratejisi, bevacizu-

[1] Edirne Sultan 1. Murat Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, mcemfidan@hotmail.com; ORCID iD: 0009-0008-8199-4153

DOI: 10.37609/akya.4435.c21682

KAYNAKLAR

1. Stephen R Wedge ZD6474 Inhibits Vascular Endothelial Growth Factor Signaling, Angiogenesis, and Tumor Growth Following Oral Administration.
2. Fortunato Ciardiello Antitumor Effects of ZD6474, a Small Molecule Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, with Additional Activity against Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase.
3. Wells, S.A.; Robinson, B.G.; Gagel, R.F.; Dralle, H.; Fagin, J.A.; Santoro, M.; Baudin, E.; Elisei, R.; Jarzab, B.; Vasselli, J.R.; et al. Vandetanib in Patients with Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer: A Randomized, Double-Blind Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology* **2012**, *30*, 134–141, doi:10.1200/JCO.2011.35.5040.
4. Hennequin, L.F.; Stokes, E.S.E.; Thomas, A.P.; Johnstone, C.; Plé, P.A.; Ogilvie, D.J.; Dukes, M.; Wedge, S.R.; Kendrew, J.; Curwen, J.O. Novel 4-Anilinoquinazolines with C-7 Basic Side Chains: Design and Structure Activity Relationship of a Series of Potent, Orally Active, VEGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1300–1312, doi:10.1021/jm011022e.
5. Holden, S.N.; Eckhardt, S.G.; Basser, R.; de Boer, R.; Rischin, D.; Green, M.; Rosenthal, M.A.; Wheeler, C.; Barge, A.; Hurwitz, H.I. Clinical Evaluation of ZD6474, an Orally Active Inhibitor of VEGF and EGF Receptor Signaling, in Patients with Solid, Malignant Tumors. *Annals of Oncology* **2005**, *16*, 1391–1397, doi:10.1093/annonc/mdi247.
6. Francesca Carlomagno ZD6474, an Orally Available Inhibitor of KDR Tyrosine Kinase Activity, Efficiently Blocks Oncogenic RET Kinases.
7. Tamura, T.; Minami, H.; Yamada, Y.; Yamamoto, N.; Shimoyama, T.; Murakami, H.; Horiike, A.; Fujisaka, Y.; Shinkai, T.; Tahara, M.; et al. A Phase I Dose-Escalation Study of ZD6474 in Japanese Patients with Solid, Malignant Tumors. *Journal of Thoracic Oncology* **2006**, *1*, 1002–1009, doi:10.1016/s1556-0864(15)31634-8.
8. L M Ellis Role of Angiogenesis Inhibitors in Cancer Treatment. *cancer network* **2001**, *15*.
9. Scappaticci, F.A. Mechanisms and Future Directions for Angiogenesis-Based Cancer Therapies. *Journal of Clinical Oncology* 2002, *20*, 3906–3927.
10. Mechanism of Anjiogenesis.
11. Elisei, R.; Cosci, B.; Romei, C.; Bottici, V.; Renzini, G.; Molinaro, E.; Agate, L.; Vivaldi, A.; Faviana, P.; Basolo, F.; et al. Prognostic Significance of Somatic RET Oncogene Mutations in Sporadic Medullary Thyroid Cancer: A 10-Year Follow-up Study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **2008**, *93*, 682–687, doi:10.1210/jc.2007-1714.
12. Marsh, D.J.; Learoyd, D.L.; Andrew, S.D.; Krishnanz, L.; Pojer, R.; Richardson, A.-L.; Delbridge, L.; Eng, C.; Robinson, B.G. *Somatic Mutations in the RET Proto-Oncogene in Sporadic Medullary Thyroid Carcinoma*; 1996; Vol. 44;.
13. Vidal, M.; Wells, S.; Ryan, A.; Cagan, R. *ZD6474 Suppresses Oncogenic RET Isoforms in a Drosophila Model for Type 2 Multiple Endocrine Neoplasia Syndromes and Papillary Thyroid Carcinoma*;
14. Kreissl, M.C.; Bastholt, L.; Elisei, R.; Haddad, R.; Hauch, O.; Jarza, B.; Robinson, B.; Colzani, R.; Foster, M.; Weiss, ; Richard; et al. *Efficacy and Safety of Vandetanib in Progressive and Symptomatic Medullary Thyroid Cancer: Post Hoc Analysis From the ZETA Trial*; 2020; Vol. 38;.
15. Brose, M.S.; Capdevila, J.; Elisei, R.; Bastholt, L.; Führer-Sakel, D.; Leboulleux, S.; Sugitani, I.; Taylor, M.H.; Wang, Z.; Wirth, L.J.; et al. Vandetanib in Locally Advanced or Metastatic Differentiated Thyroid Cancer Refractory to Radioiodine Therapy. *Endocr. Relat. Cancer* **2024**, *31*, doi:10.1530/ERC-23-0354.
16. Longziekten, A.; Bosch Ziekenhuis, J.; Herbst, R.S.; Sun, Y.; E Eberhardt, W.E.; Germonpré, P.; Saijo, N.; Zhou, C.; Wang, J.; Li, L.; et al. Vandetanib plus Docetaxel versus Docetaxel as Second-Line Treatment for Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (ZODIAC): A Double-Blind, Randomised, Phase 3 Trial. *Articles Lancet Oncol* **2010**, *11*, 619–645, doi:10.1016/S1470.
17. De Boer, R.H.; Arrieta, Ó.; Yang, C.H.; Gottfried, M.; Chan, V.; Raats, J.; De Marinis, F.; Abratt, R.P.; Wolf, J.; Blackhall, F.H.; et al. Vandetanib plus Pemetrexed for the Second-Line Treatment of Advanced Non - Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Double-Blind Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology* **2011**, *29*, 1067–1074, doi:10.1200/JCO.2010.29.5717.
18. Natale, R.B.; Thongprasert, S.; Greco, F.A.; Thomas, M.; Tsai, C.M.; Sunpaweravong, P.; Ferry, D.; Mulatero, C.; Whorf, R.; Thompson, J.; et al. Phase III Trial of Vandetanib Compared with Erlotinib in Patients with Previously Treated Advanced Non - Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology* **2011**, *29*, 1059–1066, doi:10.1200/JCO.2010.28.5981.
19. Lee, J.S.; Hirsh, V.; Park, K.; Qin, S.; Blajman, C.R.; Perng, R.P.; Chen, Y.M.; Emerson, L.; Langmuir, P.; Manegold, C. Vandetanib versus Placebo in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer after Prior Therapy with an Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor: Arandomized, Double-Blind Phase III Trial (ZEPHYR). *Journal of Clinical Oncology* **2012**, *30*, 1114–1121, doi:10.1200/JCO.2011.36.1709.
20. Brose, M.S.; Capdevila, J.; Elisei, R.; Bastholt, L.; Führer-Sakel, D.; Leboulleux, S.; Sugitani, I.; Taylor, M.H.; Wang, Z.; Wirth, L.J.; et al. Vandetanib in Locally Advanced or Metastatic Differentiated Thyroid Cancer Refractory to Radioiodine Therapy. *Endocr. Relat. Cancer* **2024**, *31*, doi:10.1530/ERC-23-0354.
21. Wells, S.A.; Robinson, B.G.; Gagel, R.F.; Dralle, H.; Fagin, J.A.; Santoro, M.; Baudin, E.; Elisei, R.; Jarzab, B.; Vasselli, J.R.; et al. Vandetanib in Patients with Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer: A Randomized, Double-Blind Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology* **2012**, *30*, 134–141, doi:10.1200/JCO.2011.35.5040.
22. Wells, S.A.; Gosnell, J.E.; Gagel, R.F.; Moley, J.; Pfister, D.; Sosa, J.A.; Skinner, M.; Krebs, A.; Vasselli, J.; Schlumberger, M. Vandetanib for the Treatment of Patients with Locally Advanced or Metastatic Hereditary Medullary Thyroid Cancer. *Journal of Clinical Oncology* **2010**, *28*, 767–772, doi:10.1200/JCO.2009.23.6604.
23. Kreissl, M.C.; Bastholt, L.; Elisei, R.; Haddad, R.; Hauch, O.; Jarza, B.; Robinson, B.; Colzani, R.; Foster, M.; Weiss, ; Richard; et al. *Efficacy and Safety of Vandetanib in Progressive and Symptomatic Medullary Thyroid Cancer: Post Hoc Analysis From the ZETA Trial*; 2020; Vol. 38;.
24. Heymach, J. V.; Johnson, B.E.; Prager, D.; Csada, E.; Roubec, J.; Pešek, M.; Špásová, I.; Belani, C.P.; Bodrogi, I.; Gadgeel, S.; et al. Randomized, Placebo-Controlled Phase II Study of Vandetanib plus Docetaxel in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology* **2007**, *25*, 4270–4277, doi:10.1200/JCO.2006.10.5122.
25. fda; cder *HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION*;
26. Lenihan, D.J.; Kowey, P.R. Overview and Management of Cardiac Adverse Events Associated With Tyrosine Kinase Inhibitors. *Oncologist* **2013**, *18*, 900–908, doi:10.1634/theoncologist.2012-0466.
27. ONLINE CONTINUING EDUCATION ACTIVITY., doi:10.1002/caac.21184.
28. Lacouture, M.E.; Ciccolini, K.; Kloos, R.T.; Agulnik, M. Overview and Management of Dermatologic Events Associated with Targeted Therapies for Medullary Thyroid Cancer. *Thyroid* 2014, *24*, 1329–1340.

29. CHMP *ANNEX I SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS*;
30. Roberts, T.J.; Wirth, L.J. Management of Adverse Events During Treatment for Advanced Thyroid Cancer. *Thyroid* 2025, *35*, 716–729.
31. Yoon, J.; Oh, C.W.; Kim, C.Y. Stevens-Johnson Syndrome Induced by Vandetanib. *Ann. Dermatol.* **2011**, *23*, doi:10.5021/ad.2011.23.S3.S343.
32. Lopes, A.S. de A.; Lazzarini, R. Treatment of Alopecia Areata with Diphenylcyclopropenone: Methodology Based on the Principles of Allergic Contact Dermatitis. *An. Bras. Dermatol.* **2022**, *97*, 125–127, doi:10.1016/j.abd.2020.08.036.
33. Wu, P.A.; Balagula, Y.; Lacouture, M.E.; Anadkat, M.J. Prophylaxis and Treatment of Dermatologic Adverse Events from Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors. *Curr. Opin. Oncol.* 2011, *23*, 343–351.
34. Curry, J.L.; Torres-Cabala, C.A.; Kim, K.B.; Tetzlaff, M.T.; Duvic, M.; Tsai, K.Y.; Hong, D.S.; Prieto, V.G. *Dermatologic Toxicities to Targeted Cancer Therapy: Shared Clinical and Histologic Adverse Skin Reactions*;
35. Balagula, Y.; Garbe, C.; Myskowski, P.L.; Hauschild, A.; Rapoport, B.L.; Boers-Doets, C.B.; Lacouture, M.E.; Mario Lacouture, C.E. *Clinical Presentation and Management of Dermatological Toxicities of Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors*;
36. Strevel, E.L.; Ing, D.J.; Siu, L.L. Molecularly Targeted Oncology Therapeutics and Prolongation of the QT Interval. *Journal of Clinical Oncology* 2007, *25*, 3362–3371.
37. Miller, K.D.; Trigo, J.M.; Wheeler, C.; Barge, A.; Rowbottom, J.; Sledge, G.; Baselga, J. *A Multicenter Phase II Trial of ZD6474, AVascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 and Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients with Previously Treated Metastatic Breast Cancer*;
38. Brose, M.S.; Bible, K.C.; Chow, L.Q.M.; Gilbert, J.; Grande, C.; Worden, F.; Haddad, R. Management of Treatment-Related Toxicities in Advanced Medullary Thyroid Cancer. *Cancer Treat. Rev.* 2018, *66*, 64–73.
39. Moslehi, J.J. Cardiovascular Toxic Effects of Targeted Cancer Therapies. *New England Journal of Medicine* **2016**, *375*, 1457–1467, doi:10.1056/nejmra1100265.
40. Grande, E.; Kreissl, M.C.; Filetti, S.; Newbold, K.; Reinisch, W.; Robert, C.; Schlumberger, M.; Tolstrup, L.K.; Zamorano, J.L.; Capdevila, J. Vandetanib in Advanced Medullary Thyroid Cancer: Review of Adverse Event Management Strategies. *Adv. Ther.* 2013, *30*, 945–966.
41. Huo, Z.; Yu, S.; Hong, S.; Cao, X.; Xiu, L.; Liao, Z.; Li, Y.; Xiao, H. Asystematic Review and Meta-Analysis of the Risk of Diarrhea Associated with Vandetanib Treatment in Carcinoma Patients. *Onco. Targets. Ther.* 2016, *9*, 3621–3631.
42. Benson, A.B.; Ajani, J.A.; Catalano, R.B.; Engelking, C.; Kornblau, S.M.; Martenson, J.A.; McCallum, R.; Mitchell, E.P.; O'Dorisio, T.M.; Vokes, E.E.; et al. Recommended Guidelines for the Treatment of Cancer Treatment-Induced Diarrhea. *Journal of Clinical Oncology* 2004, *22*, 2918–2926.
43. Colombo, C.; De Leo, S.; Di Stefano, M.; Vannucchi, G.; Persani, L.; Fugazzola, L. Primary Adrenal Insufficiency during Lenvatinib or Vandetanib and Improvement of Fatigue after Cortisone Acetate Therapy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **2018**, *104*, 779–784, doi:10.1210/jc.2018-01836.

KABOZANTİNİB

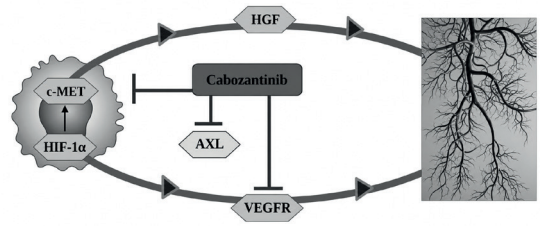
Sezen KOCA [1]

KABOZANTİNİB

Son yirmi yılda onkoloji pratiğinde, sitotoksik kemoterapilerin yerini, moleküler düzeyde tümör biyolojisine müdahale eden hedefe yönelik tedaviler almaya başlamıştır (1, 2). Bu terapilerin en iyi örneklerinden biri olan kabozantinib ($C_{28}H_{24}FN_3O_5$), malat tuzu formunda oral yoldan uygulanan, tirozin kinazların ATP-bağlanma bölgesine kompetitif olarak bağlanan küçük bir moleküldür (3). Kimyasal olarak bir kinolin türevi olan bu ajan, hücre zarındaki reseptörlerin hücre içi sinyal iletimini sağlayan tirozin kinaz enzimlerini inhibe ederek çalışır (3, 4). Kabozantinib, tek bir hedefe odaklanan ajanlardan farklı olarak tümör hücrelerinin sağkalımı, anjiyogenez, invazyon ve immün kaçış için kullandığı çoklu sinyal yollarını eş zamanlı olarak bloke eden bir multikinaz inhibitörüdür (4, 5). İlk olarak medüller tiroid kanseri (MTC) tedavisi için geliştirilen bu molekül, zamanla renal hücreli karsinom (RCC), hepatoselüler karsinom (HCC), radyoaktif iyota dirençli diferansiye tiroid kanseri (DTC) ve son olarak nöroendokrin tümörler (NET) gibi birçok solid tümörde klinik pratiğe girmiştir (5, 6, 12, 13). Kabozantinib'in bu başarısı, sadece vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörlerini (VEGFR) hedeflemesinden değil, aynı zamanda tedavi direncinde kritik rol oynayan MET ve AXL gibi "kaçış" yollarını da eş zamanlı olarak susturmasından kaynaklanmaktadır (8, 9).

ETKİ MEKANİZMASI

Kabozantinib, hücre içi sinyal iletimini sağlayan tirozin kinaz enzimlerini inhibe eden farmakodinamik profili ile diğer tirozin kinaz inhibitörlerinden (TKI) ayrılan benzersiz bir hedef yelpazesine sahiptir (3, 4). Şekil 1'de anlatıldığı üzere, ilaç temel olarak VEGFR-1, -2 ve -3, MET (HGF reseptörü) ve AXL reseptörlerini inhibe ederek tümör hücresi ve mikroçevresi arasındaki etkileşimi birden fazla düzeyde kesintiye uğratır (4, 8, 20). Bunun yanı sıra RET, KIT, FLT3 ve TIE-2 gibi onkojenik potansiyeli yüksek diğer kinazlar üzerinde de güçlü inhibitör etki göstererek antitümöral spektrumunu genişletir (3, 16).



Şekil 1. *Kabozantinib Etki mekanizması: VEGF reseptörü 2'yi (VEGFR-2) ve MET'yi (hepatosit büyüme faktörü reseptörü), ayrıca RET (transfeksiyon sırasında yeniden düzenlenmiş), KIT (mast/kök hücre büyüme faktörü reseptörü), AXL (anexelekto), TIE2 (anjiyopoietinler reseptörü) ve FLT3 (Fms benzeri tirozin kinaz), HGF (hepatosit büyüme faktörü) ve HIF-1α (hipoksi indüklenebilir faktör 1α) gibi tümör ilerlemesi ve neoanjiyogenezde rol oynayan diğer birkaç tirozin kinaz reseptörünü inhibe eder (20).*

[1] Dr., Adana Şehir Hastanesi, dr_sezen@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-5697-6166

DOI: 10.37609/akya.4435.c21683

40 mg/gün ve 20 mg/gün şeklinde kademeli olarak uygulanmaktadır (3, 14, 15). Klinik çalışmalar, hastaların tedavide kalış süresini uzatan bu modifikasyonların, ilacın etkinliğini belirgin şekilde azaltmadığını doğrulamıştır (1, 5, 6).

Gastrointestinal Toksisitelerin Yönetimi

NCCN ve ESMO kılavuzları, diyarenin erken evrede agresif şekilde yönetilmesini ve semptomlar hafif düzeyde olsa dahi loperamid gibi antidiarreal tedavilerin geciktirilmemesini vurgulamaktadır (17, 18). FDA ve Exelixis rehberlerine göre, eğer diyare derece 2 veya daha üstü bir şiddete ulaşırsa kabozantinib tedavisine derhal ara verilmeli, semptomlar başlangıç düzeyine veya derece 1 düzeyine geriledikten sonra hasta için azaltılmış dozla tedaviye yeniden başlanmalıdır (3, 14, 15).

Bulantı, kusma ve stomatit gibi eşlik eden toksisiteler de çoğu vakada destekleyici antiemetik ve oral bakım tedavileriyle kontrol altına alınabilmektedir (3, 15).

Dermatolojik Yan Etkilerin (PPE) Yönetimi

Palmar-plantar eritrodizestezi riskini en aza indirmek için NCCN ve ESMO, tedavinin başlangıcından itibaren profilaktik yaklaşımların uygulanmasını önermektedir (17, 18). Bu kapsamda ellere ve ayaklara düzenli olarak üre içeren nemlendirici kremlerin uygulanması, basınç veya sürtünmeye yol açan mekanik travmadan kaçınılması ve uygun ayakkabı seçimi kritiktir (17, 18).

Klinik olarak anlamlı (derece 2 veya 3) PPE geliştiğinde ise ağrı kontrolü sağlanmalı, kabozantinib doz kesintisi yapılmalı ve lezyonların gerilemesinin ardından doz azaltılarak tedaviye devam edilmelidir (3, 14, 15).

Kardiyovasküler Toksisitenin (Hipertansiyon) Yönetimi

NCCN ve ESMO kılavuzları uyarınca, kabozantinib tedavisi başlanmadan önce hastanın mevcut kan basıncı değerlerinin mutlaka kontrol altına alınması ve tedavi süresince düzenli aralıklarla sıkı izlem yapılması gereklidir (17, 18).

FDA ve BC Cancer önerilerine göre, antihipertansif medikal tedaviye rağmen kontrol altına alınamayan şiddetli hipertansiyon varlığında kabozantinib dozu azaltılmalı veya hedef tansiyon değerlerine ulaşılana kadar tedaviye geçici olarak ara verilmelidir (3, 15).

Yorgunluk, Hepatotoksisite ve Diğer Risklerin Yönetimi

ESMO ve NCCN, tedavi altındayken yorgunluk ve genel durum bozukluğu gelişen hastalarda öncelikle altta yatan anemi, hipotiroidi ve elektrolit bozuklukları gibi klinik faktörlerin laboratuvar testleriyle ekarte edilmesini önermektedir (17, 18). Semptomların şiddetine göre doz modifikasyonu veya tedavi molaları uygulanmalıdır (17, 18).

Hepatotoksisite riskine karşı ise tedavi süresince AST, ALT ve bilirubin takibini içeren düzenli karaciğer fonksiyon testi izlemi mutlaka yapılmalıdır (3, 15).

Yara iyileşmesinde olası bir gecikme ve kanama komplikasyonlarını önlemek adına, hastaların geçireceği planlı cerrahi girişimlerden en az 28 gün önce kabozantinib tedavisinin kesilmesi NCCN ve ESMO tarafından kesin bir şekilde önerilmektedir (17, 18).

KAYNAKLAR

1. **Choueiri TK, et al.** Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine.* 2015;373(19):1814-1823.
2. **Choueiri TK, et al.** Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine.* 2021;384(9):829-841.
3. **FDA Cabometyx (cabozantinib) Prescribing Information.** Revised 2025.
4. **Tannir NM, et al.** Cabozantinib: an active novel multikinase inhibitor in renal cell carcinoma. *Current Oncology Reports.* 2017;19(2):14.
5. **Abou-Alfa GK, et al.** Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine.* 2018;379(1):54-63.
6. **Brose MS, et al.** Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311). *The Lancet Oncology.* 2021;22(8):1126-1138.
7. **Motzer RJ, et al.** Final results of the phase 3 CheckMate 9ER trial with 67.6-month follow-up. *ASCO GU 2025.*Abstract #LBA358.
8. **Xiang Q, et al.** Cabozantinib suppresses tumor growth and metastasis in hepatocellular carcinoma. *Clinical Cancer Research.* 2014;20(11):2959-2970.
9. **Goyal L, et al.** Targeting the HGF/c-MET pathway in hepatocellular carcinoma. *Clinical Cancer Research.*2013;19(9):2310-2318.

10. **Albiges L, et al.** Cabozantinib plus Nivolumab and Ipilimumab in Renal-Cell Carcinoma (COSMIC-313). *New England Journal of Medicine.* 2023;388(19):1767-1778.
11. **Pal SK, et al.** Atezolizumab plus cabozantinib versus cabozantinib monotherapy (CONTACT-03). *The Lancet.*2023;402(10397):185-195.
12. **Chan JA, et al.** Cabozantinib in Advanced Neuroendocrine Tumors (CABINET). *New England Journal of Medicine.*2024;391(14):1314-1325.
13. **FDA News Release.** FDA approves cabozantinib for pNET and epNET. March 2025.
14. **Cabometyx Treatment Management Guide.** Exelixis, Inc. 2021/2025 Update.
15. BC Cancer Drug Manual. Cabozantinib Drug Monograph and Toxicity Management. **BC Cancer Agency**. 2024.
16. **Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP, et al.** EXAM trial: Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *New England Journal of Medicine.* **2013;369(7):625–634.**
17. **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.** Kidney Cancer, Version 1.2026.
18. **Vogel A, et al.** Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline. *Annals of Oncology.* 2025;36(5):491-506.
19. **FDA News Release.** FDA grants regular approval to cabozantinib for NET. March 2025.
20. **Therapeutic Advances in Medical Oncology**. Mechanism of action: cabozantinib inhibits VEGF receptor 2 (VEGFR-2) and MET. **Scientific Figure**. 2017.

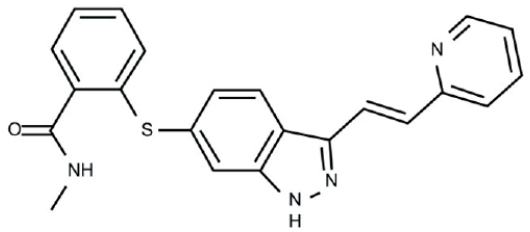
AKSİTİNİB

Süheyla ATAK [1]

MOLEKÜL (KISA BİLGİ - TANIMLAMA)

Axitinib, vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörleri ailesine ait reseptörleri (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3) inhibe ederek tümör gelişimini ve anjiogenezi baskılayan, seçici(selektif?) etki gösteren ikinci kuşak bir tirozin kinaz inhibitörüdür.(1)

Etki Mekanizması:



Resim 1 *(2)*

Axitinib, in vitro koşullarda VEGF reseptörlerinin hücre içi ATP bağlanma bölgesine **kompetitif olarak bağlanan** bir moleküldür. Molekülün küçük yapısı, kinaz domenindeki ATP bağlanma bölgesine uyumlu şekilde yerleşmesine olanak tanır; **bu etkileşim sonucunda** kinaz enzimi stabil ancak işlevsel olarak inaktif bir yapısal duruma geçer ve VEGF aracılı sinyal iletimi etkin biçimde baskılanır.

Endotelyal hücrelerde VEGF sinyallerinin baskılanması**, endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS), protein kinaz B (AKT)** ve **ERK 1/2** gibi hücre içi sinyal proteinlerinin fosforilasyon düzeylerinde belirgin bir azalmaya neden olur. Ayrıca axitinib'in **daha yüksek, nanomolar konsantrasyonlarda** platelet kaynaklı büyüme faktörü reseptörleri **PDGFRα ve PDGFRβ** ve **c-Kit** üzerinde de inhibitör etki gösterdiği bildirilmiştir.(2)

Axitinib aracılığıyla VEGFR sinyalizasyonunun inhibisyonu, endotelyal hücre proliferasyonu ve migrasyonunun baskılanması sonucunda tümör anjiyogenezinin engellenmesine ve mevcut vasküler yapıların regresyonuna yol açan belirgin antianjiyojenik etkiler oluşturmaktadır. Bu süreçte tümör damarları yapısal olarak düzensiz ve fonksiyonel açıdan yetersiz hale gelmekte; bozulmuş doku perfüzyonu, tümör büyümesini ve metastatik yayılımı baskılamaktadır. (3)

VEGFR inhibitörleri, antianjiyojenik etkilerinin ötesinde, tümör mikroçevresinde immün yanıtı düzenleyici çeşitli mekanizmalar üzerinden de etki göstermektedir. Bu ajanların, immün hücrelerin tümör dokusuna infiltrasyonunu artırdığı ve miyeloid kökenli baskılayıcı hücrelerin immün baskılayıcı etkilerini azalttığı bildirilmektedir. Axitinib özelinde, tümör vaskülarisinde **vasküler normalizasyon** sağlayarak hipoksiyi azalttığı ve böylece immün hücrelerin tümör dokusuna erişimini kolaylaştırdığı gösterilmiştir (4) Bu biyolojik etkiler, axitinib'in immün kontrol

[1] İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Tıp Fakültesi, suheylakeles93@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-4136-0091

DOI: 10.37609/akya.4435.c21684

Diyare, çoğunlukla hafif–orta şiddette seyretmektedir. Erken dönemde diyet düzenlenmesi ve loperamid gibi antidiyare ilaçlarla semptomatik tedavi önerilir. Derece 3–4 diyare gelişmesi halinde tedaviye geçici ara verilmesi, intravenöz sıvı replasmanı ve elektrolit dengesinin sağlanması gereklidir; klinik düzelme sonrası daha düşük dozda yeniden tedaviye başlanabilir. (24,25)

Aksitinib tedavisi sırasında proteinüri ve renal toksisite açısından düzenli idrar tahlili ve serum kreatinin takibi gerekmektedir. Günlük proteinüri miktarının ≥2 g/gün olması durumunda tedaviye ara verilmesi önerilir. Kreatinin düzeylerinde persistan artış saptanması halinde, alternatif nedenler dışlandıktan sonra doz azaltımı veya ilacın kesilmesi düşünülmelidir. (24,25)

Tedavi öncesinde ve tedavi sırasında tiroid fonksiyon testlerinin periyodik olarak izlenmesi önerilir. Tiroid disfonksiyonu hipotiroidizm şeklinde ortaya çıkabilmekte olup, semptomatik hipotiroidizm gelişen hastalarda levotiroksin replasman tedavisi uygulanmalıdır. Genellikle tedavi kesilmeden devam edilmesi uygun bir yaklaşımdır. (26,27)

El-ayak cilt reaksiyonu yönetiminde sürtünmeden ve ısıdan kaçınma, nemlendiriciler ve keratolitikler (üre içeren kremler) ile ağrı kontrolü önerilir. Derece ≥2–3 olgularda doz azaltımı/kesinti ile yeniden başlama önerilir. (28,29)

Kanama ve tromboembolik olaylar açısından riskli hastalarda yakın klinik izlem yapılmalı; nadir ancak ciddi gastrointestinal perforasyon/fistül şüphesinde tedavi kesilerek acil değerlendirme planlanmalıdır. (24,25)

Genel olarak, aksitinib tedavisi sırasında gelişen yan etkilerin büyük bölümü doz modifikasyonları, geçici tedavi kesintileri ve uygun yaklaşımlar ile etkin biçimde yönetilebilmekte; bu sayede uzun dönem tedavi devamlılığı sağlanabilmektedir. (17, 30)

KAYNAKLAR

1. Buzatu, I.M.; Tataranu, L.G.; Duta, C.; Stoian, I.; Alexandru, O.; Dricu, A. A Review of FDA-Approved Multi-Target Angiogenesis Drugs for Brain Tumor Therapy International Journal of Molecular Sciences. 202, 26, 2192. https://doi.org/10.3390/ijms26052192
2. Escudier B, Eisen T, Porta C, Patard JJ, Khoo V, Algaba F, Mulders P, Kataja V; ESMO Guidelines Working Group. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2012 Oct;23 Suppl 7:vii65-71. doi: 10.1093/annonc/mds227. PMID: 22997456.
3. Hu-Lowe DD, Zou HY, Grazzini ML, Hallin ME, Wickman GR, Amundson K, Chen JH, Rewolinski DA, Yamazaki S, Wu EY, McTigue MA, Murray BW, Kania RS, O'Connor P, Shalinsky DR, Bender SL. Nonclinical antiangiogenesis and antitumor activities of axitinib (AG-013736), an oral, potent, and selective inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases 1, 2, 3. Clin Cancer Res. 2008 Nov 15;14(22):7272-83. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0652. PMID: 19010843.
4. Roland CL, Lynn KD, Toombs JE, Dineen SP, Udugamasooriya DG, Brekken RA. Cytokine levels correlate with immune cell infiltration after anti-VEGF therapy in preclinical mouse models of breast cancer. *PLoS One* 2009;4(11):e7669-e7669.)
5. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, Michaelson MD, Gorbunova VA, Gore ME, Rusakov IG, Negrier S, Ou YC, Castellano D, Lim HY, Uemura H, Tarazi J, Cella D, Chen C, Rosbrook B, Kim S, Motzer RJ. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. Lancet. 2011 Dec 3;378(9807):1931-9. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61613-9. Epub 2011 Nov 4. Erratum in: Lancet. 2012 Nov 24;380(9856):1818. PMID: 22056247.
6. Pfizer Inc. (2012). *Pfizer announces top-line results from phase 3 trial of INLYTA® (axitinib) in treatment-naïve patients with advanced renal cell carcinoma (AGILE 1051).*
7. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, Pouliot F, Alekseev B, Soulières D, Melichar B, Vynnychenko I, Kryzhanivska A, Bondarenko I, Azevedo SJ, Borchiellini D, Szczylik C, Markus M, McDermott RS, Bedke J, Tartas S, Chang YH, Tamada S, Shou Q, Perini RF, Chen M, Atkins MB, Powles T; KEYNOTE-426 Investigators. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2019 Mar 21;380(12):1116-1127. doi: 10.1056/NEJMoa1816714. Epub 2019 Feb 16. PMID: 30779529.
8. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Waddell T, Nosov D, Pouliot F, Alekseev B, Soulières D, Melichar B, Vynnychenko I, de Azevedo SJ, Borchiellini D, McDermott RS, Bedke J, Tamada S, Wu S, Markensohn J, Zhang Y, Loboda A, Vajdi A, Perini RF, Burgents J, Powles T. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced clear cell renal cell carcinoma: 5-year survival and biomarker analyses of the phase 3 KEYNOTE-426 trial. Nat Med. 2025 Oct;31(10):3475-3484. doi: 10.1038/s41591-025-03867-5. Epub 2025 Aug 1. PMID: 40750932; PMCID: PMC12532709.
9. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini B, Albiges L, Campbell MT, Venugopal B, Kollmannsberger C, Negrier S, Uemura M, Lee JL, Vasiliev A, Miller WH Jr, Gurney H, Schmidinger M, Larkin J, Atkins MB, Bedke J, Alekseev B, Wang J, Mariani M, Robbins PB, Chudnovsky A, Fowst C, Hariharan S, Huang B, di Pietro A, Choueiri TK. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2019 Mar 21;380(12):1103-1115. doi: 10.1056/NEJMoa1816047. Epub 2019 Feb 16. PMID: 30779531; PMCID: PMC6716603.
10. Gross-Goupil M, Kwon TG, Eto M, Ye D, Miyake H, Seo SI, Byun SS, Lee JL, Master V, Jin J, DeBenedetto R, Linke R, Casey M, Rosbrook B, Lechuga M, Valota O, Grande E, Quinn DI. Axitinib versus placebo as an adjuvant treatment of renal cell carcinoma: results from the phase III, randomized ATLAS trial. Ann Oncol. 2018 Dec 1;29(12):2371-2378. doi: 10.1093/annonc/mdy454. PMID: 30346481; PMCID: PMC6311952.

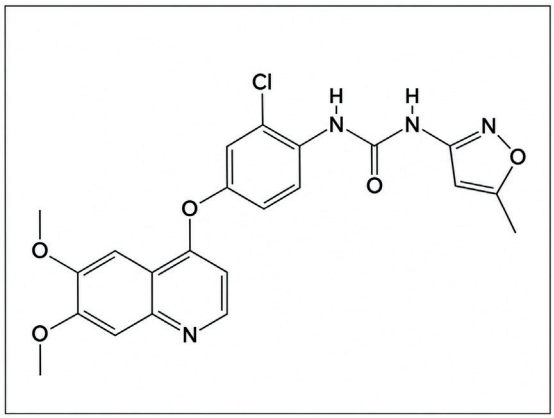
11. Cohen EE, Rosen LS, Vokes EE, Kies MS, Forastiere AA, Worden FP, Kane MA, Sherman E, Kim S, Bycott P, Tortorici M, Shalinsky DR, Liau KF, Cohen RB. Axitinib is an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer: results from a phase II study. J Clin Oncol. 2008 Oct 10;26(29):4708-13. doi: 10.1200/JCO.2007.15.9566. Epub 2008 Jun 9. PMID: 18541897; PMCID: PMC4859206.
12. Kang YK, Yau T, Park JW, Lim HY, Lee TY, Obi S, Chan SL, Qin S, Kim RD, Casey M, Chen C, Bhattacharyya H, Williams JA, Valota O, Chakrabarti D, Kudo M. Randomized phase II study of axitinib versus placebo plus best supportive care in second-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma. Ann Oncol. 2015 Dec;26(12):2457-63. doi: 10.1093/annonc/mdv388. Epub 2015 Sep 18. PMID: 26386123.
13. Lin ZZ, Chen BB, Hung YP, Huang PH, Shen YC, Shao YY, Hsu CH, Cheng AL, Lee RC, Chao Y, Hsu C. A Multicenter Phase II Study of Second-Line Axitinib for Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma Failing First-Line Sorafenib Monotherapy. Oncologist. 2020 Sep;25(9):e1280-e1285. doi: 10.1634/theoncologist.2020-0143. Epub 2020 Apr 9. PMID: 32271494; PMCID: PMC7485356.
14. Kindler HL, Ioka T, Richel DJ, Bennouna J, Létourneau R, Okusaka T, Funakoshi A, Furuse J, Park YS, Ohkawa S, Springett GM, Wasan HS, Trask PC, Bycott P, Ricart AD, Kim S, Van Cutsem E. Axitinib plus gemcitabine versus placebo plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: a double-blind randomised phase 3 study. Lancet Oncol. 2011 Mar;12(3):256-62. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70004-3. PMID: 21306953.
15. Rixe O, Bukowski RM, Michaelson MD, Wilding G, Hudes GR, Bolte O, Motzer RJ, Bycott P, Liau KF, Freddo J, Trask PC, Kim S, Rini BI. Axitinib treatment in patients with cytokine-refractory metastatic renal-cell cancer: a phase II study. Lancet Oncol. 2007 Nov;8(11):975-84. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70285-1. Epub 2007 Oct 23. PMID: 17959415
16. Rini BI, Wilding G, Hudes G, Stadler WM, Kim S, Tarazi J, Rosbrook B, Trask PC, Wood L, Dutcher JP. Phase II study of axitinib in sorafenib-refractory metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2009 Sep 20;27(27):4462-8. doi: 10.1200/JCO.2008.21.7034. Epub 2009 Aug 3. PMID: 19652060.
17. Gross-Goupil M, François L, Quivy A, Ravaud A. Axitinib: a review of its safety and efficacy in the treatment of adults with advanced renal cell carcinoma. Clin Med Insights Oncol. 2013 Oct 29;7:269-77. doi: 10.4137/CMO.S10594. PMID: 24250243; PMCID: PMC3825605.
18. U.S. Food and Drug Administration. *INLYTA® (axitinib) prescribing information.* Silver Spring (MD): FDA; 2024.
19. Powles T, Albiges L, Bex A, Comperat E, Grünwald V, Kanesvaran R, Kitamura H, McKay R, Porta C, Procopio G, Schmidinger M, Suarez C, Teoh J, de Velasco G, Young M, Gillessen S; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2024 Aug;35(8):692-706. doi: 10.1016/j.annonc.2024.05.537. Epub 2024 May 22. PMID: 38788900.
20. Wood LS, Lim ZD. Safety and Adverse Event Management of VEGFR-TKIs in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. Clin J Oncol Nurs. 2025 May 19;29(3):219-229. doi: 10.1188/25.CJON.219-229. PMID: 40401839; PMCID: PMC12124891.
21. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Kidney Cancer Guidelines. Version current.
22. Robinson ES, Khankin EV, Karumanchi SA, Humphreys BD. Hypertension induced by vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibition: mechanisms and potential use as a biomarker. Semin Nephrol. 2010 Nov;30(6):591-601. doi: 10.1016/j.semnephrol.2010.09.007. PMID: 21146124; PMCID: PMC3058726.
23. Kruzliak P, Novák J, Novák M. Vascular endothelial growth factor inhibitor-induced hypertension: from pathophysiology to prevention and treatment based on long-acting nitric oxide donors. Am J Hypertens. 2014 Jan;27(1):3-13. doi: 10.1093/ajh/hpt201. Epub 2013 Oct 29. PMID: 24168915.
24. Ravaud A. Treatment-associated adverse event management in the advanced renal cell carcinoma patient treated with targeted therapies. Oncologist. 2011;16 Suppl 2(Suppl 2):32-44. doi: 10.1634/theoncologist.2011-S2-32. PMID: 21346038; PMCID: PMC3868201.
25. Chen HX, Cleck JN. Adverse effects of anticancer agents that target the VEGF pathway. Nat Rev Clin Oncol. 2009 Aug;6(8):465-77. doi: 10.1038/nrclinonc.2009.94. Epub 2009 Jul 7. PMID: 19581909.
26. Ahmadieh H, Salti I. Tyrosine kinase inhibitors induced thyroid dysfunction: a review of its incidence, pathophysiology, clinical relevance, and treatment. Biomed Res Int. 2013;2013:725410. doi: 10.1155/2013/725410. Epub 2013 Oct 27. PMID: 24282820; PMCID: PMC3824811.
27. Bianchi L, Rossi L, Tomao F, Papa A, Zoratto F, Tomao S. Thyroid dysfunction and tyrosine kinase inhibitors in renal cell carcinoma. Endocr Relat Cancer. 2013 Aug 19;20(5):R233-45. doi: 10.1530/ERC-13-0201. PMID: 23833016.
28. Li J, Gu J. Hand-foot skin reaction with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol. 2017 Nov;119:50-58. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.09.016. Epub 2017 Oct 3. PMID: 29065985.
29. Fischer A, Wu S, Ho AL, Lacouture ME. The risk of hand-foot skin reaction to axitinib, a novel VEGF inhibitor: a systematic review of literature and meta-analysis. Invest New Drugs. 2013 Jun;31(3):787-97. doi: 10.1007/s10637-013-9927-x. Epub 2013 Jan 24. PMID: 23345001.
30. Gunnarsson O, Pfanzelter NR, Cohen RB, Keefe SM. Evaluating the safety and efficacy of axitinib in the treatment of advanced renal cell carcinoma. Cancer Manag Res. 2015 Feb 11;7:65-73. doi: 10.2147/CMAR.S74202. PMID: 25709499; PMCID: PMC4334173.

TİVOZANİB

Emre EKEN [1]

MOLEKÜL BİLGİSİ

Üçüncü nesil VEGF reseptörü TKI olarak üretilen bir kinolin-üre türevidir. Fotivda ticari ismi ile bilinir (1).



Şekil 1. *Tivozanib molekülünün kimyasal yapısı (2)*

ETKİ MEKANİZMASI

Tivozanib, tirozin kinaz inhibitörleri sınıfındadır. VEGFR 1, 2 ve 3' e yüksek afinite ile bağlanır. VEGF; vasküler endotel hücreleri ve stromal destek hücrelerinde bulunan reseptörlere bağlanarak anjiyogenez sürecinde önemli bir görev üstlenir (3, 4). Tivozanib ise bu reseptörlerdeki ATP bağlanma bölgesine bağlanarak aktivasyonu engeller (5). Bu sayede de anjiyogenezi baskılayarak tümör hücresi için gerekli olan yeni damar gelişimini önler (6).

Uzun yarılanma ömrü sayesinde (ortalama 4,5-5,1 gün) VEGFR'nin daha uzun süreli blokajını sağlamaktadır ancak bu durum doz değişikliği veya toksisite durumunda yan etkinin daha uzun sürmesine neden olmaktadır (7, 8). Maksimum serum konsantrasyonuna ulaşma süresi 10 saattir ve bu süre 3 ila 24 saat arasında değişmektedir (9).

Tivozanib, c-kit ve PDGFR- β gibi hedefleri VEGFR'ye göre yaklaşık 10 kat daha az inhibe eder; bu yüksek seçicilik de ilacın off-target toksisitesinin daha az görülmesine katkıda bulunur (10).

KLİNİK ÇALIŞMALAR

TIVO-I çalışması, metastatik berrak hücreli böbrek kanseri (cc-RCC) tanısı alan daha önce sistemik tedavi görmemiş hastalarda birinci basamakta Tivozanib ile Sorafenib'in etkinliğinin karşılaştırıldığı, randomize bir Faz III klinik araştırmadır (11).

Hastalar 1:1 oranında randomize edilmiş olup Tivozanib 1,5 mg oral olarak üç hafta kullanılıp bir hafta ara verilecek şekilde Sorafenib ise günde iki kez 400 mg oral olarak sürekli kullanılacak şekilde çalışmaya 517 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya, berrak hücre komponenti bulunan, nefrektomi operasyonu geçirmiş, ECOG performans skoru 0-1 olan, metastatik durumda birden fazla sistemik tedavi (kemoterapi, hormonal tedavi veya immünoterapi) almamış ve daha önce VEGF hedefli ya da mTOR hedefli tedavi almamış tekrarlayan veya metastatik RCC'li yetişkinler dahil edildi. Hastaların çoğu Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) risk skalasında orta risk grubundaydı. Tek yönlü çapraz geçişe izin verildi.

[1] Uzm. Dr., Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Tıbbi Onkoloji BD., emreken25@gmail.com, ORCID iD: 0009-0006-5748-4757

DOI: 10.37609/akya.4435.c21685

KAYNAKLAR

1. Hepgur M, Sadeghi S, Dorff TB, et al. Tivozanib in the treatment of renal cell carcinoma. Biologics. 2013;7:139-48.
2. Tivozanib | C22H19ClN4O5 | CID 9911830 - PubChem.
3. Cowey CL. Profile of tivozanib and its potential for the treatment of advanced renal cell carcinoma. Drug Des Devel Ther. 2013;7:519-27.
4. Oh H, Lee JH. Tivozanib in advanced inoperable hepatocellular carcinoma: considerations for patients with liver cirrhosis. Ann Transl Med. 2020;8(22):1530.
5. Tivozanib's Mechanism of Action in Angiogenesis: A Technical Guide. 2025.
6. Haberkorn BC, Eskens FA. Structure, development, preclinical and clinical efficacy of tivozanib (KRN-951, AV-951). Future Oncol. 2013;9(1):13-20.
7. Viray H, McDermott DF, Einstein DJ. Tivozanib in relapsed or refractory advanced renal cell carcinoma: a focus on US approval. Expert Rev Anticancer Ther. 2022;22(7):695-702.
8. Kim ES. Tivozanib: First Global Approval. Drugs. 2017;77(17):1917-23.
9. Administration USFaD. FOTIVDA (tivozanib) prescribing information 2021 [Available from: https://www.fda.gov/drugsatfda.
10. Gupta S, Fishman M. Progress and contrasts of the development of tivozanib for therapy of kidney cancer. Expert Opinion on Pharmacotherapy2011. p. 2915-22.
11. Mehta A, Sonpavde G, Escudier B. Tivozanib for the treatment of renal cell carcinoma: results and implications of the TIVO-1 trial. Future Oncol. 2014;10(11):1819-26.
12. Rini BI, Pal SK, Escudier BJ, et al. Tivozanib versus sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma (TIVO-3): a phase 3, multicentre, randomised, controlled, open-label study. Lancet Oncol. 2020;21(1):95-104.
13. Choueiri TK, Albiges L, Barthelemy P, et al. Tivozanib plus nivolumab versus tivozanib monotherapy in patients with renal cell carcinoma following an immune checkpoint inhibitor: results of the phase 3 TiNivo-2 Study. Lancet. 2024;404(10460):1309-20.
14. Agulnik M, Costa RLB, Milhem M, et al. A phase II study of tivozanib in patients with metastatic and nonresectable soft-tissue sarcomas. Ann Oncol. 2017;28(1):121-7.
15. Kalpathy-Cramer J, Chandra V, Da X, et al. Phase II study of tivozanib, an oral VEGFR inhibitor, in patients with recurrent glioblastoma. J Neurooncol. 2017;131(3):603-10.
16. Cowan M, Swetzig WM, Adorno-Cruz V, et al. Efficacy and safety of tivozanib in recurrent, platinum-resistant ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer, an NCCN phase II trial. Gynecol Oncol. 2021;163(1):57-63.
17. Roskoski R. Vascular endothelial cells and angiogenesis. Pharmacological Research: Academic Press; 2025.
18. Maitland ML, Bakris GL, Black HR, et al. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. J Natl Cancer Inst. 2010;102(9):596-604.
19. Secombe KR, Van Sebille YZA, Mayo BJ, et al. Diarrhea Induced by Small Molecule Tyrosine Kinase Inhibitors Compared With Chemotherapy: Potential Role of the Microbiome. Integr Cancer Ther. 2020;19:1534735420928493.
20. Saavedra E, Hollebecque A, Soria JC, et al. Dysphonia induced by anti-angiogenic compounds. Invest New Drugs. 2014;32(4):774-82.
21. Johns AC, Campbell MT, Gao M, et al. Efficacy, Safety, and Tolerability of Tivozanib in Heavily Pretreated Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma. Oncologist. 2024;29(7):589-95.

PAZOPANİB

Burcu ARSLAN BENLİ [1]

MOLEKÜL

Modern onkoloji pratiğinde hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi, tümör anjiyogenezi ve hücre içi sinyal iletim yollarının anlaşılmasıyla ivme kazanmıştır. (1) Judah Folkman ın 1970'lerde keşfettiği '' tümör büyümesi anjiogeneze bağımlıdır '' hipotezi, tirozin kinaz inhibitörlerinin geliştirilmesinde ilk adımı oluşturmuştur. Pazopanib vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörleri (VEGFR) başta olmak üzere çok sayıda reseptör tirozin kinazı (RTK) inhibe eden, ağız yoluyla alınan güçlü bir multikinaz inhibitörüdür.(2, 3) GlaxoSmithKline tarafından keşfedilerek, sitokin bazlı tedavilere alternatif oluşturmuştur. İlacın geliştirilme süreci, tümörün hayatta kalması için mutlak olan yeni damar oluşumu (anjiyogenez) süreçlerini moleküler düzeyde durdurma hedefine dayanmaktadır.(1, 4) Pazopanib, günümüzde özellikle ileri evre renal hücreli karsinom (RCC) ve yumuşak doku sarkomu (STS) tedavisinde standart bir terapötik seçenek olarak kabul edilmektedir.(2, 3, 5)

Pazopanib, kimyasal sınıflandırması bakımından bir indazolil pirimidin türevidir ve bu yapısal özellik onun kinaz bağlama bölgelerine yüksek spesifiteyle yerleşmesini sağlar.(1, 2) Molekülün sistematik IUPAC adı 5-(((2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)metilamino)pirimidin-2-il)amino)-2-metilbenzen-sülfonamid olarak tanımlanmıştır. Kimyasal formülü *C*21*H*23*N*7 *O*2*S* olan bu bileşik, moleküler düzeyde karmaşık bir heteroaromatik halka sistemine sahiptir. Molekülün molar kütlesi yaklaşık 437,52 g/mol'dür ve klinik formülasyonlarda genellikle hidroklorür tuzu (pazopanib HCl) şeklinde stabilize edilir.(6,7)

Pazopanib molekülünün yapısı, üç ana fonksiyonel grubun birleşmesinden oluşmaktadır: bir indazole halkası, bir aminopirimidin çekirdeği ve bir benzen sülfonamid grubu.(2,6,7) Bu grupların her biri, ilacın hedef kinazlarla olan etkileşiminde kritik bir rol üstlenir.(1, 4) Örneğin, molekülün "adenozin trifosfat (ATP) benzeri" olan kısmı, tirozin kinaz reseptörlerinin hücre içi katalitik bölgesinde ATP ile doğrudan rekabete girer.(4, 8) Bu rekabetçi bağlanma, hidrojen bağları aracılığıyla stabilize edilir ve reseptörün aktif konformasyona geçmesini engeller.(1, 4, 8)

Tablo 1. Pazopanibin temel moleküler ve fizikokimyasal parametreleri (2,6,7)

Parametre	Değer ve Özellik
Moleküler Formül	C21H23N7O2S
Molar Kütle	437,52 g/mol
CAS Kayıt Numarası	444731-52-6
Topolojik Kutupsal Yüzey Alanı	127 Å^2
pKa Değerleri	2,1; 6,4; 10,2
Hidrojen Bağı Donör Sayısı	2
Hidrojen Bağı Akseptör Sayısı	8

Pazopanibin çözünürlük profili oldukça karakteristiktir ve pH değerine sıkı bir bağımlılık gösterir. İlaç asidik ortamlarda (pH 1 gibi) yüksek çözünürlüğe sahipken, pH 4 ve üzerine çıktığında çözünürlüğü neredeyse tamamen kaybolur. Bu nedenledir ki mide asiditesini etkileyen proton pompası inhibitörleri

[1] Uzm. Dr., Adana Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, brcarsln51@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-4484-8447

DOI: 10.37609/akya.4435.c21686

Tablo 3. Pazopanib Tedavisi Alan Hastalar İçin yönetim ve klinik izlem çizelgesi				
Parametre / Tetkik	Tedavi Öncesi (Bazal)	Tedavinin İlk 18 Haftası	18. Haftadan Sonra	Klinik Notlar / Önem
ALT, AST, Bilirubin	Evet	2 haftada bir	4-8 haftada bir	En kritik izlem parametresidir. İlk 4 ayda risk en yüksektir.
Kan Basıncı	Evet	Her hafta (Evde günlük takip önerilir)	Ayda bir	Hipertansiyon genellikle ilk 15 günde başlar.
TSH ve Serbest T4	Evet	4-8 haftada bir	12 haftada bir	Hipotiroidi riski %20'nin üzerindedir.
EKG (QT Aralığı)	Evet	Periyodik (Risk varsa)	Yıllık veya Gerektiğinde	Bazal QTc >480 ms ise tedavi başlanmamalıdır.
Tam Kan Sayımı	Evet	Ayda bir	3 ayda bir	Nötropeni ve trombositopeni riski takibi için.
Tam İdrar (Proteinüri)	Evet	Ayda bir	3-6 ayda bir	Proteinüri >2g/gün ise 24 saatlik idrar bakılmalıdır.
Ekokardiyografi (EKO)	Evet	Gerektiğinde	Gerektiğinde	Özellikle antrasiklin almış veya kalp öyküsü olanlarda LVEF takibi.
Elektrolitler (K, Mg, Ca)	Evet	4 haftada bir	Gerektiğinde	QT uzamasını önlemek için dengede tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Hamberg, P., J. Verweij, and S. Sleijfer. "(Pre-)Clinical Pharmacology and Activity of Pazopanib, a Novel Multikinase Angiogenesis Inhibitor." *The Oncologist*, vol. 15, no. 6, 2010, pp. 539–547. https://doi.org/10.1634/theoncologist.2009-0274
2. Verheijen, R. B., et al. "Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Pazopanib: Towards Optimized Dosing." *Clinical Pharmacokinetics*, vol. 56, no. 9, 2017, pp. 987–997. https://doi.org/10.1007/s40262-017-0510-z
3. Rieborn, A., et al. "Exploring the Association Between Intra-Patient Variability in Trough Concentration of Pazopanib and Clinical Outcomes in Renal Cell Carcinoma and Soft Tissue Sarcoma Patients." *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, vol. 118, no. 2, 2025, pp. 489–496. https://doi.org/10.1002/cpt.3728
4. Zhao, H. L., et al. "Overview of Fundamental Study of Pazopanib in Cancer." *Thoracic Cancer*, vol. 5, no. 6, 2014, pp. 487–493. https://doi.org/10.1111/1759-7714.12136
5. Heudel, P., et al. "Pazopanib for the Treatment of Soft-Tissue Sarcoma." *Clinical Pharmacology: Advances and Applications*, vol. 4, 2012, pp. 65–70. https://doi.org/10.2147/CPAA.S33195
6. Chen, H. X., & Cleck, J. N. Adverse Effects of Anticancer Agents That Target the VEGF Pathway. Nature Reviews Clinical Oncology, vol. 6, no. 8, 2009, pp. 465–477
7. Wishart, D. S., et al. *DrugBank: A Comprehensive Resource for In Silico Drug Discovery.* Nucleic Acids Research, 2018.
8. Miyamoto, Shingo, et al. "Drug Review: Pazopanib." *Japanese Journal of Clinical Oncology*, vol. 48, no. 6, 2018, pp. 503–513.
9. Thorn, C. F., et al. "PharmGKB Summary: Pazopanib Pathway, Pharmacokinetics." *Pharmacogenetics and Genomics*, vol. 27, no. 8, 2017, pp. 307–312. https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000292
10. European Medicines Agency. Votrient (pazopanib) Summary of Product Characteristics.
11. Sonpavde, G., and T. E. Hutson. "Pazopanib: A Novel Multitargeted Tyrosine Kinase Inhibitor." *Current Oncology Reports*, vol. 9, no. 4, 2007, pp. 269–276.
12. Maitland, M. L., et al. "Identification of a Variant in KDR Associated with Serum VEGFR2 and Pharmacodynamics of Pazopanib." *Clinical Cancer Research*, vol. 21, no. 2, 2015, pp. 365–372. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-1683
13. Li, Ke, et al. "Genetic Progression in Gastrointestinal Stromal Tumors: Mechanisms and Molecular Interventions." *Oncotarget*, vol. 8, no. 36, 2017, pp. 60589–60604.
14. Zhou, Yangyang, et al. "FGF/FGFR Signaling Pathway Involved Resistance in Various Cancer Types." *Journal of Cancer*, vol. 11, 2020, pp. 2000–2007. https://doi.org/10.7150/jca.40531
15. Szymczyk, J., et al. "FGF/FGFR-Dependent Molecular Mechanisms Underlying Anti-Cancer Drug Resistance." *Cancers*, vol. 13, no. 22, 2021, article 5796.
16. Xia, X., et al. "The Efficacy and Safety of FGFR-Selective Inhibitors for Cancer Patients." *Annals of Clinical Case Reports*.
17. Dabney, Raetasha S., et al. "Molecular Pathways and Targeted Therapy in Cholangiocarcinoma." *Hematology & Oncology*, vol. 17, no. 11, 2019.
18. "A Phase I Study Determining the Safety and Tolerability of Combination Therapy with Pazopanib and GSK1120212 in Advanced Solid Tumors." *ResearchGate*.
19. "Pazopanib Attenuated Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis via Suppressing TGF-β1 Signaling Pathway." *Journal of Thoracic Disease*.
20. Tan, A. R., et al. "Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Pazopanib, a Multi-Targeted Tyrosine Kinase Inhibitor." *Clinical Cancer Research*, vol. 16, no. 23, 2010, pp. 5853–5861.
21. Kummar, S., et al. "Combination Therapy with Pazopanib and Tivantinib Modulates VEGF and c-MET Levels in Refractory Advanced Solid Tumors." *Investigational New Drugs*, vol. 39, no. 6, 2021, pp. 1577–1586. https://doi.org/10.1007/s10637-021-01138-x
22. Dykstra, K., et al. "Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling of Pazopanib in Patients with Advanced Cancer." *Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 54, no. 12, 2014, pp. 1378–1387.

23. Bukowski, R. M., et al. "Clinical Development of Pazopanib in Metastatic Renal Cell Carcinoma." *Cancer Management and Research*, vol. 2, 2010, pp. 223–234.
24. Hurwitz, H. I., et al. "Phase I Trial of Pazopanib in Patients with Advanced Cancer." *Clinical Cancer Research*, vol. 15, no. 12, 2009, pp. 4220–4227.
25. Sternberg, C. N., et al. "Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial." *Journal of Clinical Oncology*, vol. 28, no. 6, 2010, pp. 1061–1068. https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.9764
26. Motzer, R. J., et al. "Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma." *New England Journal of Medicine*, vol. 369, no. 8, 2013, pp. 722–731.
27. Sternberg, C. N., et al. "A Randomised, Double-Blind Phase III Study of Pazopanib versus Placebo: Final Overall Survival Results." *European Journal of Cancer*, vol. 49, no. 6, 2013, pp. 1287–1296.
28. Bikas, A., et al. "Pazopanib in the Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma and Soft Tissue Sarcoma." *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, vol. 11, no. 10, 2015, pp. 1637–1647.
29. Escudier, B., et al. "Patient-Reported Outcomes and Survey of Treatment Preference: PISCES Study." *Journal of Clinical Oncology*, vol. 32, no. 14, 2014, pp. 1412–1418.
30. van der Graaf, W. T., et al. "Pazopanib for Metastatic Soft-Tissue Sarcoma (PALETTE)." *The Lancet*, vol. 379, no. 9829, 2012, pp. 1879–1886.
31. Gladdy, R. A., et al. "Pazopanib for Metastatic Soft Tissue Sarcoma: PALETTE Final Results." *Current Oncology*, vol. 19, no. 4, 2012, pp. e226–e227.
32. Zhou, L., et al. "Mechanisms of Resistance to Tyrosine Kinase Inhibitors in Metastatic Renal Cell Carcinoma." *Cancer Letters*, vol. 477, 2020, pp. 1–10.
33. Haverkamp, J., et al. "In Vivo Imaging of TKI Resistance in Renal Cell Carcinoma." *JCI Insight*, vol. 1, no. 15, 2016, e87062.
34. Kuczynski, E. A., et al. "Evading Antitumor Angiogenesis: An Evolving Paradigm." *Nature Reviews Clinical Oncology*, vol. 16, no. 5, 2019, pp. 273–291.
35. Schmidinger, M. "Understanding and Managing Toxicities of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Inhibitors." *European Journal of Cancer Supplements*, vol. 11, no. 2, 2013, pp. 172–191. https://doi.org/10.1016/j.ejcsup.2013.07.016
36. Kappers, M. H., et al. "VEGF-Related Hypertension: Role of Endothelin and Nitric Oxide." *Hypertension*, vol. 58, 2011, pp. 295–302.
37. Hamberg, P., et al. "Hypertension and Antitumor Activity of Sunitinib and Pazopanib." *Journal of Clinical Oncology*, vol. 31, no. 21, 2013, pp. 2755–2757.
38. Sternberg, C. N., et al. "Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Phase III Trial." *Journal of Clinical Oncology*, vol. 28, no. 6, 2010, pp. 1061–1068.
39. Xu, C. F., et al. "HLA-B*57:01 Confers Genetic Susceptibility to Pazopanib-Associated Liver Injury." *The Pharmacogenomics Journal*, vol. 16, no. 2, 2016, pp. 192–197.
40. *Votrient (Pazopanib) Summary of Product Characteristics.* European Medicines Agency (EMA).
41. Pick, A. M., and K. K. Nystrom. "Pazopanib for the Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma." *Clinical Therapeutics*, vol. 34, no. 3, 2012, pp. 511–520.
42. Ewer, M. S., et al. "Cardiovascular Toxicity Associated with Tyrosine Kinase Inhibitors." *Current Oncology Reports*, vol. 13, no. 4, 2011, pp. 286–294.
43. Kasper, B., et al. "Pazopanib in Advanced Soft Tissue Sarcomas." *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, vol. 14, no. 15, 2013, pp. 2113–2120.
44. Tan, A. R., et al. "Pharmacokinetics of Pazopanib: Food and Drug Interactions." *Clinical Cancer Research*, 2010.

LENVATİNİB

Güler Nur TEKÜSTÜN [1]

MOLEKÜL (KISA BİLGİ – TANIMLAMA)

Lenvatinib, 4-{3-kloro-4-[(siklopropilkarbamoil) amino]fenoksi}-7-metoksikinolin-6-karboksilik asit karboksamidi olan kinolin sınıfına ait çoklu kinaz inhibitörü bir ajandır (1). Mezilat tuzu formu, özellikle radyoiyod tedavisine yanıt vermeyen çeşitli tiroid kanseri türlerinde kullanılmak üzere geliştirilmiş yetim ilaç statüsü almıştır. Vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptör antagonistliği, antineoplastik ajan özelliği, EC 2.7.10.1 inhibitörlüğü ve fibroblast büyüme faktörü reseptör antagonizmi olmak üzere çeşitli farmakolojik rollere sahiptir. Kimyasal olarak kinolinler, aromatik eterler, monokarboksilik asit amidleri, aromatik amidler, monoklorobenzenler, siklopropanlar ve fenilüreler grubuna dahildir. Aynı zamanda lenvatinib(1+)'in konjuge bazıdır (2).

ETKİ MEKANİZMASI

X-ışını kristalografisi ve kinetik veri analizleri, lenvatinibin VEGFR2'nin adenozin 5′-trifosfat (ATP) bağlanma bölgesine ve siklopropan halkası aracılığıyla komşu bir bölgeye bağlandığını; bu şekilde tirozin kinaz aktivitesini ve ilişkili sinyal iletim yolaklarını inhibe ettiğini ortaya koymuştur (3). Lenvatinib; VEGFR1–3, FGFR1–4, PDGFRα, RET ve KIT reseptör tirozin kinazlarını inhibe eder (1). Fare tümör modellerinde tümörle ilişkili makrofajları azaltıp CD8+ T hücre yanıtını artırması, pembrolizumab kombinasyonunun biyolojik gerekçesini oluşturur.

KLİNİK ÇALIŞMALAR

Lenvatinib, monoterapi veya immünoterapiyle kombine kullanımlarında tiroid kanseri, hepatoselüler karsinom ve renal hücreli karsinomda etkinliği gösterilmiş, temel olarak Faz III klinik çalışmalara dayanan hedefe yönelik bir ajandır.

- Faz I doz/eskalasyon çalışmaları, güvenlilik, farmakokinetik özellikler ve maksimum tolere edilen dozun belirlenmesini amaçlamıştır. Doz sınırlayıcı toksisite 32 mg'da görülen derece 3 proteinüri olmuş, maksimum tolere edilen doz 25 mg olarak belirlenmiştir (12).
- Faz II – Study 201 (RAI-refrakter tiroid kanseri) kapsamında yüksek objektif yanıt oranları elde edilmiş ve Faz III çalışmalara zemin oluşturulmuştur (13).
- Faz III – KEYNOTE-775 (Study 309): Platin bazlı tedavi sonrası ilerleyen endometriyal kanserde lenvatinib + pembrolizumab, doktorun seçtiği kemoterapiye göre progresyonsuz sağkalımı ve genel sağkalımı anlamlı olarak uzatmıştır (4).
- Faz III – SELECT çalışmasında, RAI-refrakter diferansiye tiroid kanserinde progresyonsuz sağkalım ve yanıt oranlarında plaseboya üstünlük sağlanmıştır (5).
- Faz III – REFLECT çalışmasında, ileri evre hepatoselüler karsinomda sorafenibe karşı genel sağkalımda daha aşağı olmama (non-inferiority), progresyonsuz sağkalım ve yanıt oranlarında ise iyileşme kaydedilmiştir (6).

[1] Uzm. Dr., Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, gulernurceltik@gmail.com, ORCID iD: 0009-0003-2691-2825

DOI: 10.37609/akya.4435.c21687

layıcı dozda levotiroksin kullanır; lenvatinib TSH baskılanmasını bozduğundan bu hastalarda levotiroksin dozu hedef TSH düzeyine göre ayarlanmalıdır (1,10). Kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylar daha nadirdir ama yüksek önem taşır. Kardiyak disfonksiyon, PRES/RPLS ve arteriyel tromboembolik olaylar bildirilmiştir. Hastalar kardiyak dekompansasyon açısından izlenmelidir. Grade 3 kardiyak disfonksiyon gelişirse ilaç kesilir; grade 0–1'e veya bazale dönünce düşük dozla devam edilir. Grade 4 kardiyak olayda kalıcı kesme gerekir. PRES/RPLS herhangi bir derecede görülürse ilaç kesilir; düzelirse yeniden başlama bireysel olarak düşünülebilir. Arteriyel tromboembolik olay sonrası ise tedavi kalıcı olarak kesilir (1). Yüksek riskli hastalarda başlangıç ekokardiyografi, troponin/natriüretik peptid ve düzenli EKG izlemi de önerilmektedir (11).

Tedavi öncesi hemogram, biyokimya, TSH, idrar protein değerlendirmesi, vital bulgular ve gerekiyorsa EKG yapılmalı; tedavi sırasında ilk haftalarda daha sık takip edilmelidir. Bu amaçla ilk iki ayda iki haftada bir, devamında ise aylık kontroller tavsiye edilmektedir. Ortaya çıkan advers etkiler, destekleyici tedavi yaklaşımları, doz modifikasyonu veya gerekli durumlarda tedavinin geçici ya da kalıcı olarak kesilmesiyle yönetilmelidir (1).

KAYNAKLAR

1. Eisai Inc. LENVIMA (lenvatinib) capsules, for oral use: Prescribing information. Revised 04/2024. [Online] https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/206947s030lbl.pdf [Accessed: 26 September 2026].
2. European Bioinformatics Institute. *CHEBI:85994*. [Online] https://www.ebi.ac.uk/chebi/CHEBI:85994 [Accessed: 06 May 2026].
3. Okamoto K, Ikemori-Kawada M, Jestel A, et al. Distinct binding mode of multikinase inhibitor lenvatinib revealed by biochemical characterization. *ACS Medicinal Chemistry Letters*. 2015;6(1): 89–94. doi:10.1021/ml500394m.
4. Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2022;386(5): 437–448. doi:10.1056/NEJMoa2108330.
5. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2015;372(7): 621–630. doi:10.1056/NEJMoa1406470.
6. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. The Lancet. 2018;391(10126): 1163–1173. doi:10.1016/S0140-6736(18)30207-1.
7. Motzer R, Alekseev B, Rha SY, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma. *The New England Journal of Medicine*. 2021;384(14): 1289–1300. doi:10.1056/NEJMoa2035716.
8. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Lenvatinib. Bethesda (MD): NIDDK; 2012–. [Online] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547897/ [Accessed: 26 September 2026].
9. Kim BH, Yu SJ, Kang W, et al. Expert consensus on the management of adverse events in patients receiving lenvatinib for hepatocellular carcinoma. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2022;37(3): 428–439. doi:10.1111/jgh.15727.
10. Cabanillas ME, Takahashi S. Managing the adverse events associated with lenvatinib therapy in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Seminars in Oncology*. 2019;46(1): 57–64. doi:10.1053/j.seminoncol.2018.11.004.
11. Reed N, Glen H, Gerrard G, et al. Expert consensus on the management of adverse events during treatment with lenvatinib for thyroid cancer. *Clinical Oncology*. 2020;32(5): e145–e153. doi:10.1016/j.clon.2019.11.010.
12. Boss DS, Glen H, Beijnen JH, et al. A phase I study of E7080, a multitargeted tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid tumours. *British Journal of Cancer*. 2012;106(10): 1598–1604. doi:10.1038/bjc.2012.154.
13. Cabanillas ME, Schlumberger M, Jarzab B, et al. A phase 2 trial of lenvatinib (E7080) in advanced, progressive, radioiodine-refractory, differentiated thyroid cancer: a clinical outcomes and biomarker assessment. *Cancer*. 2015;121(16): 2749–2756. doi:10.1002/cncr.29395.

CAPMATİNİB

İsmail BAYRAKÇI [1]

MOLEKÜL

Capmatinib (INC280), biyokimyasal ve hücresel analizlerde yüksek derecede spesifik ve potent bir MET inhibitörü olup, hayvan modellerinde MET-bağımlı (amplifiye veya otokrin) tümörlerin gerilemesine yol açan, selektif, oral yoldan kullanılan küçük molekül bir tirozin kinaz inhibitörüdür (1). Kimyasal olarak capmatinib dihidroklorür monohidrat formunda bulunur ve moleküler formülü $C_{23}H_{21}Cl_2FN_6O_2$'dir. Serbest baz formunun molekül ağırlığı 412,43 g/mol, dihidroklorür monohidrat tuzunun ise 503,36 g/mol'dür (2).

Capmatinib, kan–beyin bariyerini geçebilme özelliğine sahip olup, santral sinir sistemi metastazları bulunan hastalarda intrakraniyal yanıtlar bildirilmiştir (3). Klinik kullanım için capmatinib, 150 mg ve 200 mg dozlarında, film kaplı tablet formülasyonları halinde sunulmaktadır. Tabletler oval şekilli, film kaplı ve bölünmemiş olup, oral uygulamaya uygundur. Yardımcı maddeler arasında mikrokristalin selüloz, mannitol, povidon ve magnezyum stearat yer almaktadır (4).

ETKİ MEKANİZMASI

Capmatinib, mezenkimal-epitelyal geçiş (MET) reseptör tirozin kinazını hedefleyen, tip Ib, ATP-kompetitif ve yüksek selektiviteye sahip bir MET tirozin kinaz inhibitörüdür (5). MET reseptörü, hepatosit büyüme faktörünün (hepatocyte growth factor, HGF) bağlanmasını takiben homodimerizasyon ve otofosforilasyon yoluyla aktive olur (6). Bu aktivasyon hücresel proliferasyon, sağkalım, migrasyon, invazyon ve epitelyal-mezenkimal geçiş (EMT) gibi temel onkojenik süreçleri düzenleyen PI3K/AKT, MAPK/ERK, STAT ve FAK/PTK2 sinyal yolaklarını aktive eder (1, 6, 7).

MET ekson 14 atlama mutasyonu (METex14), reseptörün juxtamembran bölgesinde yer alan ve CBL (Casitas B-lineage lymphoma) aracılı ubiquitinasyon ile lizozomal yıkımdan sorumlu tirozin bağlanma motifinin kaybına yol açar. Bu yapısal değişiklik sonucunda MET reseptörü hücre yüzeyinde daha stabil hale gelir, proteazomal ve lizozomal yıkımı azalır ve ligand-bağımlı ya da ligand-bağımsız biçimde kalıcı aktivasyon gösterir (1). Bu özellikleri nedeniyle METex14 mutasyonu, KHDAK' te güçlü bir onkojenik sürücü olarak kabul edilmektedir (8).

Capmatinib, MET reseptörünün ATP bağlanma cebine bağlanarak hem HGF aracılı ligand-bağımlı aktivasyonu hem de MET gen amplifikasyonu veya MET ekson 14 atlama mutasyonu sonucu gelişen ligand-bağımsız sinyal iletimini etkin biçimde inhibe eder (9). Bu inhibisyon sonucunda MET otofosforilasyonu baskılanır ve MET-bağımlı onkojenik sinyal iletimi belirgin şekilde azalır (10).

Capmatinib, MET tirozin kinazına karşı yüksek potense sahip bir inhibitör olup, MET-bağımlı tümör hücre dizilerinde proliferasyonu baskılayarak apoptozu indüklemektedir (11). Preklinik çalışmalarda, MET ekson 14 atlama mutasyonu veya MET ampli-

[1] Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji AD., dr.ismaiilbayrakci@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-5785-8273

DOI: 10.37609/akya.4435.c21688

KAYNAKLAR

1. Liu X, Wang Q, Yang G, Marando C, Koblish HK, Hall LM, et al. A novel kinase inhibitor, INCB28060, blocks c-MET–dependent signaling, neoplastic activities, and cross-talk with EGFR and HER-3. Clinical cancer research. 2011;17(22):7127–38.
2. Hsu R, Benjamin DJ, Nagasaka M. The development and role of Capmatinib in the treatment of MET-dysregulated non-small cell lung cancer—a narrative review. Cancers. 2023;15(14):3561.
3. Shih K, Falchook G, Becker K, Battiste J, Pearlman M, Shastry M, et al., editors. A phase Ib study evaluating the c-MET inhibitor INC280 in combination with bevacizumab in glioblastoma multiforme (GBM) patients. Neuro-Oncology; 2016: OXFORD UNIV PRESS INC JOURNALS DEPT, 2001 EVANS RD, CARY, NC 27513 USA.
4. Bang YJ, Su WC, Schuler M, Nam DH, Lim WT, Bauer TM, et al. Phase 1 study of capmatinib in MET-positive solid tumor patients: Dose escalation and expansion of selected cohorts. Cancer science. 2020;111(2):536–47.
5. Reungwetwattana T, Liang Y, Zhu V, Ou S-HI. The race to target MET exon 14 skipping alterations in non-small cell lung cancer: the why, the how, the who, the unknown, and the inevitable. Lung cancer. 2017;103:27–37.
6. Smyth EC, Sclafani F, Cunningham D. Emerging molecular targets in oncology: clinical potential of MET/hepatocyte growth-factor inhibitors. OncoTargets and therapy. 2014:1001–14.
7. Blumenschein Jr GR, Mills GB, Gonzalez-Angulo AM. Targeting the hepatocyte growth factor–cMET axis in cancer therapy. Journal of clinical oncology. 2012;30(26):3287–96.
8. Lee GD, Lee SE, Oh D-Y, Yu D-b, Jeong HM, Kim J, et al. MET exon 14 skipping mutations in lung adenocarcinoma: clinicopathologic implications and prognostic values. Journal of Thoracic Oncology. 2017;12(8):1233–46.
9. Gentile A, Trusolino L, Comoglio PM. The Met tyrosine kinase receptor in development and cancer. Cancer and metastasis reviews. 2008;27(1):85–94.
10. Organ SL, Tsao M-S. An overview of the c-MET signaling pathway. Therapeutic advances in medical oncology. 2011;3(1_suppl):S7–S19.
11. Wolf J, Seto T, Han J-Y, Reguart N, Garon EB, Groen HJ, et al. Capmatinib in MET exon 14–mutated or MET-amplified non–small-cell lung cancer. New England Journal of Medicine. 2020;383(10):944–57.
12. Baltschukat S, Engstler BS, Huang A, Hao H-X, Tam A, Wang HQ, et al. Capmatinib (INC280) is active against models of non–small cell lung cancer and other cancer types with defined mechanisms of MET activation. Clinical Cancer Research. 2019;25(10):3164–75.
13. Lara MS, Holland WS, Chinn D, Burich RA, Lara Jr PN, Gandara DR, et al. Preclinical evaluation of MET inhibitor INC-280 with or without the epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib in non–small-cell lung cancer. Clinical lung cancer. 2017;18(3):281–5.
14. Bang Y-J, Su W-C, Nam D-H, Lim W-T, Bauer TM, Brana I, et al. Phase I study of the safety and efficacy of INC280 in patients with advanced MET-dependent solid tumors. American Society of Clinical Oncology; 2014.
15. Ma B, Bang Y-J, Lim W-T, Nam D-H, Su W-C, Schellens J, et al. Phase I dose escalation and expansion study to evaluate safety and efficacy of INC280 in patients with advanced MET-dependent solid tumors. Annals of Oncology. 2015;26:ii16.
16. Schuler M, Berardi R, Lim W-T, de Jonge M, Bauer TM, Azaro A, et al. Molecular correlates of response to capmatinib in advanced non-small-cell lung cancer: clinical and biomarker results from a phase I trial. Annals of Oncology. 2020;31(6):789–97.
17. Wu Y-L, Zhang L, Kim D-W, Liu X, Lee DH, Yang JC-H, et al. Phase Ib/II study of capmatinib (INC280) plus gefitinib after failure of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor therapy in patients with EGFR-mutated, MET factor–dysregulated non–small-cell lung cancer. Journal of Clinical Oncology. 2018;36(31):3101–9.
18. Wolf J, Hochmair M, Han J-Y, Reguart N, Souquet P-J, Smit EF, et al. Capmatinib in MET exon 14-mutated non-small-cell lung cancer: final results from the open-label, phase 2 GEOMETRY mono-1 trial. The Lancet Oncology. 2024;25(10):1357–70.
19. Study of capmatinib efficacy in comparison with docetaxel in previously treated participants with non-small cell lung cancer harboring MET exon 14 skipping mutation (GeoMETry-III): ClinicalTrials.gov; 2021 [Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04427072].
20. Dhillon S. Capmatinib: first approval. Drugs. 2020; 80 (11): 1125–31.
21. Valencia Soto CM, Martínez Callejo V, García-Avello Fernández-Cueto A, Villacañas Palomares MV, Barbadillo Villanueva S, Ochagavía Sufrategui M, et al. Severe hepatotoxicity during treatment with capmatinib. Journal of Oncology Pharmacy Practice. 2023;29(6):1484–8.
22. Health WK. Capmatinib: Drug information 2024 [Available from: https://www.uptodate.com.
23. Nishio M, Kato T, Toyozawa R, Hida T. Management of peripheral edema in patients with MET exon 14-mutated non-small cell lung cancer treated with small molecule MET inhibitors. Targeted Oncology. 2022;17(5):597–604.
24. Guo MZ, Marrone KA, Spira A, Waterhouse DM, Scott SC. Targeted treatment of non-small cell lung cancer: focus on Capmatinib with companion diagnostics. OncoTargets and therapy. 2021:5321–31.

TEPOTİNİB (TEPMETKO)

Semih SAĞIR [1]

MOLEKÜL

Kimyasal sınıflandırma açısından piridazinon türevi olan Tepotinib, düşük moleküler ağırlıklı bir yapı sergilemektedir (1). Bu bileşiğin geleneksel kinaz inhibitörlerinden temel farkı, MET reseptörü üzerinde sergilediği çok daha yüksek selektivite düzeyidir (2). Farmakokinetik optimizasyonu sayesinde yüksek oral biyoyararlanım sunan molekül, hastalar için günlük tek doz uygulama kolaylığı sağlayacak şekilde formüle edilmiştir (3).

Preklinik çalışmalar, Tepotinib'in MET reseptörüne yönelik son derece güçlü bir bağlanma afinitesine sahip olduğunu ve diğer kinaz proteinleriyle girdiği çapraz etkileşimlerin ihmal edilebilir düzeyde kaldığını ortaya koymuştur (4). Bu hedefe yönelik etkinliği sayesinde, METex14 atlama mutasyonu tespit edilen metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olgularının tedavisinde kullanılmak üzere 2021 yılında FDA tarafından hızlandırılmış onay almıştır (5).

ETKİ MEKANİZMASI

Tepotinib, MET reseptörü tirozin kinazını hedefleyen, ATP ile yarışmalı ve oldukça seçici bir inhibitör olarak tanımlanır (1). Fizyolojik şartlarda doku iyileşmesi amacıyla Hepatosit Büyüme Faktörü (HGF) ile tetiklenen MET reseptörü, METex14 atlama mutasyonu varlığında onkojenik bir sürece girer. Bu mutasyonun temel sonucu, reseptörün jukstamembran segmentinin kaybıdır; bu durum, reseptör yıkımını sağlayan CBL ligazın bağlanmasını imkansız hale getirir. Sonuç olarak hücre yüzeyinde biriken ve yıkılamayan reseptörler, neoplastik büyüme için sürekli ve denetimsiz bir sinyal akışı oluşturur (2, 3).

Farmakolojik olarak Tip I inhibitör kategorisinde bulunan Tepotinib, reseptörün aktif konformasyonuna doğrudan bağlanma yeteneğine sahiptir (1). Bu ajanı diğerlerinden ayıran en radikal özellik, MET reseptörüne karşı diğer protein kinazlara kıyasla 1000 katın üzerinde bir seçicilik göstermesidir; bu sayede hedeflenmeyen proteinlerle etkileşime girmeden doğrudan malign hücreleri baskılar (4). İlacın bağlanmasını takiben, hücre proliferasyonu ve sağkalımı için hayati öneme sahip olan PI3K/AKT ile MAPK/ERK sinyal iletim yolları tamamen bloke edilir (1). Söz konusu blokaj, kanser hücresinde apoptozu tetiklerken hücre döngüsünü durdurarak tümörün progresyonunu engeller (4). Ek olarak, Tepotinib'in farmakodinamik profili kan-beyin bariyerini geçmesine olanak tanıyarak, beyin metastazı gelişen hastalarda intrakraniyal kontrolün sağlanmasında etkin bir rol oynar (6).

KLİNİK ÇALIŞMALAR

VISION klinik çalışması, METex14 atlama mutasyonu gösteren ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) vakalarında Tepotinib'in klinik etkinliğini belgeleyen en geniş ölçekli Faz II araştırma niteliğindedir (2).

[1] İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Medikal Onkoloji, semihsagir@windowslive.com, ORCID iD: 0000-0002-6412- 4286

DOI: 10.37609/akya.4435.c21689

dek ILD şüphesiyle hareket edilmeli ve Tepotinib uygulaması derhal askıya alınmalıdır (7).

Tanısal süreçte, akciğer parankimini değerlendirmek için altın standart kabul edilen Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi (HRCT) kullanılmalıdır. HRCT incelemesinde saptanan buzlu cam dansiteleri, ilaca bağlı pulmoner toksisitenin tipik bir radyolojik göstergesi olarak kabul edilir (11). ILD tanısının klinik ve radyolojik olarak doğrulanması durumunda, Tepotinib tedavisi herhangi bir doz modifikasyonu düşünülmeksizin kalıcı olarak sonlandırılmalıdır (5).

Terapötik aşamada, pulmoner inflamasyonu baskılamak ve geri dönüşsüz fibrozis gelişimini engellemek amacıyla, 1-2 mg/kg/gün prednizolon eşdeğeri sistemik kortikosteroid tedavisine ivedilikle başlanması hayati önem taşır. Semptom şiddetine göre hastaneye yatışı gerçekleştirilen olgular; yakın monitörizasyon ve oksijen desteği ile takip edilmelidir. Klinik ve radyolojik stabilizasyon sağlandıktan sonra steroid tedavisi ani bir kesintiye gidilmeden, en az 4 haftalık bir periyoda yayılarak kademeli olarak (tapering) sonlandırılmalıdır. Erken tanı ve etkin müdahale ile solunum fonksiyonlarında iyileşme sağlanabilse de, hasta güvenliği protokolleri gereği Tepotinib tedavisine yeniden başlanması literatürde kesinlikle önerilmemektedir (5, 11).

KAYNAKLAR

1. Bladt F, Faden B, Friese-Hamim M, et al. "The c-Met Inhibitor MSC2156119J Effectively Inhibits Tumor Growth in c-Met-Dependent Models." *Clinical Cancer Research*. 2013;19(11):2941-2951.
2. Paik PK, Felip E, Veillon R, et al. "Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations." *New England Journal of Medicine*. 2020;383(10):931-943.
3. Wolf J, Seto T, Han JY, et al. "Capmatinib in MET Exon 14-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer." *New England Journal of Medicine*. 2020;383(10):944-957.
4. Sakai H, Tanizaki J, Hayashi H, et al. "Tepotinib in Japanese patients with advanced non-small cell lung cancer with MET exon 14 skipping: A pooled analysis of the VISION study." *Cancer Science*. 2021;112(8):3219-3231.
5. U.S. Food and Drug Administration (FDA). "FDA grants accelerated approval to tepotinib for metastatic non-small cell lung cancer." FDA Press Release. February 2021.
6. Le X, Felip E, Veillon R, et al. "Intracranial Activity of Tepotinib in Patients With METex14 Skipping NSCLC: Results From the VISION Study." *Clinical Cancer Research*. 2022;28(4):660-667.
7. Mazieres J, Paik PK, Garassino MC, et al. "Tepotinib in Patients With MET Exon 14 Skipping NSCLC: Long-term Follow-up of the VISION Study." *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(10):1877-1889.
8. Wu YL, Cheng Y, Zhou J, et al. "Tepotinib plus gefitinib in patients with EGFR-mutant non-small-cell lung cancer with MET overexpression or MET amplification and acquired resistance to previous EGFR tyrosine kinase inhibitors (INSIGHT): a randomised, phase 2, open-label, multicentre study." *The Lancet Oncology*. 2020;21(3):342-352.
9. Yang JJ, Fang J, Shu Y, et al. "INSIGHT 2: A phase II study of tepotinib plus osimertinib in MET-amplified advanced EGFR-mutant NSCLC." *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(16_suppl):9071.
10. Falchook GS, ve ark. "Tepotinib in patients with advanced solid tumors: Results of a Phase I dose-escalation and expansion study." *Investigational New Drugs*. 2020;38(1):118-127.
11. Yang JC, Schuler M, Griesinger F, et al. "Management of adverse events in patients with MET-mutant non-small cell lung cancer treated with tepotinib." *Cancer Treatment Reviews*. 2024;122:102656.
12. Merck KGaA. "Technical Report: Evaluation of Tepotinib on Renal Transporters MATE1 and MATE2-K." Darmstadt, Germany; 2021.
13. ESMO Guidelines Committee. "Management of Toxicities from Targeted Therapies: Clinical Practice Guidelines." *Annals of Oncology*. 2023.

RİPRETİNİB

Süleyman CAN [1]

GİRİŞ

Gastrointestinal stromal tümörler (GIST), büyük çoğunluğu KIT ve daha az sıklıkla PDGFRA sürücü mutasyonları ile karakterize edilen, mezenkimal kökenli neoplazmlardır (1). Bu moleküler özellik, GIST'i solid tümörler arasında hedefe yönelik tedavilerin en erken ve en başarılı uygulandığı hastalık modellerinden biri hâline getirmiştir. İmatinib ile başlayan tirozin kinaz inhibitörü (TKI) dönemi, metastatik GIST'te sağkalım beklentisini belirgin biçimde uzatmış; sunitinib ve regorafenib ile genişleyen ardışık tedavi algoritması, hastalığın doğal seyrini kökten değiştirmiştir (2).

Buna karşın GIST biyolojisinin ayırt edici özelliği olan edinilmiş direnç, ileri basamak hastalıkta temel klinik sorun olarak varlığını sürdürmektedir (3). İleri evrede progresyon, çoğunlukla tek bir dominant klonun ortaya çıkmasından ziyade, ardışık TKI baskısı altında gelişen poliklonal ve heterojen sekonder mutasyonların birikimi ile şekillenmektedir (4). Bu sekonder değişiklikler, primer KIT veya PDGFRA mutasyonları üzerine eklenerek özellikle aktivasyon döngüsü (A-loop) ve ATP bağlanma cebi (ATP-pocket) bölgelerinde yoğunlaşmakta; kinazın konformasyonel dengesini yeniden tanımlamaktadır (5).

Bu biyolojik evrim, klinik pratikte ardışık tedavilerle yanıt sürelerinin giderek kısalması ve progresyon hızının artması şeklinde kendini gösterir. Dolayısıyla ileri basamak GIST'te temel sorun, yeni bir hedef eksikliğinden çok, mevcut hedefin çoklu ve eşzamanlı olarak değişmiş olmasıdır. Bu durum, klasik ATP bağlanma cebini hedefleyen TKI'lara dayalı tasarım yaklaşımlarının klinik sınırlarını ortaya koymuştur.

Konvansiyonel TKI'lar belirli mutasyon alt tiplerinde anlamlı etkinlik gösterebilmekle birlikte, özellikle aktivasyon döngüsü mutasyonları veya aynı allelde yer alan ATP bağlanma cebi ve aktivasyon döngüsü mutasyonlarının birlikte bulunduğu cis AP/AL çift mutasyonlu klonlar karşısında yetersiz kalabilmektedir (6). Bu noktada klinik etkinlik, tek bir bağlanma bölgesinin baskılanmasından ziyade, kinazın aktif ve inaktif hâlleri arasındaki konformasyonel geçişlerin kontrol edilebilmesi ile doğrudan ilişkilidir.

Bu biyolojik gereksinim doğrultusunda geliştirilen ripretinib (DCC-2618), KIT ve PDGFRA kinazlarının konformasyonel geçişlerini hedefleyen switch-control inhibitör yaklaşımını temsil etmektedir (7). Ripretinib'in tasarım felsefesi, yalnızca primer mutasyonlara değil, tedavi sürecinde seçilimle ortaya çıkan geniş sekonder mutasyon spektrumuna karşı da sürdürülebilir kinaz baskılanması sağlamaktır. Bu özellik, ilacı ileri basamak GIST tedavisinde direnç biyolojisini doğrudan hedefleyen bir molekül konumuna taşımıştır.

MOLEKÜL TANIMI VE FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

Ripretinib (DCC-2618), gastrointestinal stromal tümörlerde (GIST) tedaviye bağlı gelişen çoklu ve heterojen KIT ve PDGFRA mutasyonlarını hedeflemek üzere geliştirilmiş, küçük moleküllü bir tirozin kinaz inhibitörüdür (8). Molekülün geliştirilme amacı, kla-

[1] Siirt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, suleycan@msn.com, ORCID iD: 0009-0000-9172-8571

DOI: 10.37609/akya.4435.c21690

laşımını temsil etmektedir. Switch-control inhibitör konseptiyle kinazın yalnızca belirli bir bağlanma bölgesini değil, konformasyonel geçişlerini hedeflemesi; ilacı klasik tirozin kinaz inhibitörlerinden ayıran temel özelliktir.

Bu yaklaşım, ileri basamak GIST'te baskın olan poliklonal yapı ve konformasyonel kaçış mekanizmaları ile biyolojik açıdan uyumludur. Ripretinib'in klinik değeri, yüksek objektif yanıt oranlarından ziyade hastalık kontrolünün sağlanması ve progresyon kinetiğinin yavaşlatılması üzerinden tanımlanmaktadır (11).

Klinik Pratikte Tedavi Sürekliliği

Ripretinib'in öngörülebilir ve yönetilebilir toksisite profili, ileri basamak hastalarda uzun süreli kullanımını mümkün kılan temel unsurlardan biridir. Düşük dereceli yan etkiler, doz esnekliği ve progresyon sonrası doz artırımı gibi stratejilere olanak tanıması, ilacı statik bir tedavi seçeneğinden ziyade hastalığın biyolojik dinamiğine uyum sağlayabilen bir kontrol aracı hâline getirmektedir (16).

Gerçek yaşam verileri, bu yaklaşımın yalnızca klinik çalışma ortamında değil, günlük hasta yönetiminde de sürdürülebilir olduğunu göstermektedir. Böylece ripretinib, ileri basamak GIST tedavisinde yalnızca "son seçenek" değil, biyolojik evrime eşlik eden bir ajan olarak konumlanmaktadır (26).

Direnç Biyolojisinin Ortaya Koyduğu Sınırlar

Ripretinib sonrası gelişen direnç paternleri, GIST biyolojisinin dinamik ve evrimsel doğasını açık biçimde ortaya koymaktadır. Özellikle aynı allelde ATP bağlanma cebi ve aktivasyon döngüsü mutasyonlarını birlikte içeren cis AP/AL çift mutasyonlu klonlar, mevcut switch-control yaklaşımının biyolojik sınırlarını tanımlayan temel direnç modeli olarak öne çıkmaktadır.

Bu durum, ripretinib'in klinik başarısızlığı olarak değil; kinaz hedeflemenin mevcut paradigması içinde öngörülebilir bir biyolojik sınırlılık olarak değerlendirilmelidir. Bu sınırların net biçimde tanımlanmış olması, gelecekte geliştirilecek tedavi stratejileri için önemli bir yol gösterici niteliğindedir (20).

Geleceğe Yönelik Tedavi Stratejileri

Ripretinib ile elde edilen klinik ve translasyonel kazanımlar, GIST tedavisinde gelecek yaklaşımların şekillenmesine doğrudan katkı sağlamaktadır. Önümüzdeki dönemde öne çıkması beklenen stratejiler arasında cis AP/AL çift mutasyonlu klonları hedefleyebilecek yeni nesil inhibitörlerin geliştirilmesi, kinaz inhibisyonunu tamamlayıcı yolaklarla birleştiren kombinasyon yaklaşımları ve dolaşımdaki tümör DNA'sı gibi biyobelirteçlerle klonal evrimin dinamik izlenmesi yer almaktadır (33).

Ayrıca hastalığın biyolojik ve klinik davranışına göre doz ve tedavi süresinin bireyselleştirildiği adaptif tedavi modelleri, ileri basamak GIST yönetiminde giderek daha fazla önem kazanacaktır (34).

Genel Değerlendirme

Mevcut kanıtlar ışığında ripretinib, ileri basamak GIST tedavisinde geçici bir çözümden ziyade, biyolojiyle uyumlu, rasyonel ve sürdürülebilir bir tedavi yaklaşımını temsil etmektedir. Dördüncü basamakta standart tedavi olarak konumlanması, yalnızca regülatuvar onaylara değil; mekanistik tutarlılığa, klinik etkinliğe ve gerçek yaşamda uygulanabilirliğe dayanmaktadır (24).

Ripretinib, GIST tedavisinde daha agresif baskıdan çok, daha akılcı ve uzun vadeli hastalık kontrolünü hedefleyen yaklaşımın klinikteki başarılı bir örneği olarak değerlendirilmektedir (10).

KAYNAKLAR

1. Corless CL, Barnett CM, Heinrich MC. Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology. Nat Rev Cancer. 2011;11(12):865-78.
2. Joensuu H, Hohenberger P, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. Lancet. 2013;382(9896):973-83.
3. Campos LC, Miyakawa AA, Barauna VG, Cardoso L, Borin TF, Dallan LA, et al. Induction of CRP3/MLP expression during vein arterialization is dependent on stretch rather than shear stress. Cardiovasc Res. 2009;83(1):140-7.
4. Warner E, Weinroth J. Family physician versus specialist care for breast cancer follow-up. J Clin Oncol. 2006;24(22):3710; author reply 1-2.
5. Piccart-Gebhart MJ. Mathematics and oncology: a match for life? J Clin Oncol. 2003;21(8):1425-8.
6. Zhang X, Li G, Wu D, Li X, Hu N, Chen J, et al. Recent progress in the design fabrication of metal-organic frameworks-based nanozymes and their applications to sensing and cancer therapy. Biosens Bioelectron. 2019;137:178-98.

7. Zaitsev AV, Smolensky IV, Jorratt P, Ovsepian SV. Neurobiology, Functions, and Relevance of Excitatory Amino Acid Transporters (EAATs) to Treatment of Refractory Epilepsy. CNS Drugs. 2020;34(11):1089-103.
8. Li Z, Xu J. Target Adaptive Tracking Based on GOTURN Algorithm with Convolutional Neural Network and Data Fusion. Comput Intell Neurosci. 2021;2021:4276860.
9. Janku F, Abdul Razak AR, Chi P, Heinrich MC, von Mehren M, Jones RL, et al. Switch Control Inhibition of KIT and PDGFRA in Patients With Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor: A Phase I Study of Ripretinib. J Clin Oncol. 2020;38(28):3294-303.
10. Dhillon S. Ripretinib: First Approval. Drugs. 2020;80(11):1133-8.
11. Zalcberg JR. Ripretinib for the treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor. Therap Adv Gastroenterol. 2021;14:17562848211008177.
12. Goggin C, Stansfeld A, Mahalingam P, Thway K, Smith MJ, Huang P, et al. Ripretinib in advanced gastrointestinal stromal tumors: an overview of current evidence and drug approval. Future Oncol. 2022;18(26):2967-78.
13. George S, Chi P, Heinrich MC, von Mehren M, Jones RL, Ganjoo K, et al. Ripretinib intrapatient dose escalation after disease progression provides clinically meaningful outcomes in advanced gastrointestinal stromal tumour. Eur J Cancer. 2021;155:236-44.
14. Li X, Shelton MJ, Wang J, Meade J, Ruiz-Soto R. Effects of CYP3A Inhibition, CYP3A Induction, and Gastric Acid Reduction on the Pharmacokinetics of Ripretinib, a Switch Control KIT Tyrosine Kinase Inhibitor. Clin Pharmacol Drug Dev. 2022;11(10):1165-76.
15. Bauer S, Heinrich MC, George S, Zalcberg JR, Serrano C, Gelderblom H, et al. Clinical Activity of Ripretinib in Patients with Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor Harboring Heterogeneous KIT/PDGFRA Mutations in the Phase III INVICTUS Study. Clin Cancer Res. 2021;27(23):6333-42.
16. Zalcberg JR, Heinrich MC, George S, Bauer S, Schöffski P, Serrano C, et al. Clinical Benefit of Ripretinib Dose Escalation After Disease Progression in Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor: An Analysis of the INVICTUS Study. Oncologist. 2021;26(11):e2053-e60.
17. Smith BD, Kaufman MD, Lu WP, Gupta A, Leary CB, Wise SC, et al. Ripretinib (DCC-2618) Is a Switch Control Kinase Inhibitor of a Broad Spectrum of Oncogenic and Drug-Resistant KIT and PDGFRA Variants. Cancer Cell. 2019;35(5):738-51.e9.
18. Napolitano A, Vincenzi B. Secondary KIT mutations: the GIST of drug resistance and sensitivity. Br J Cancer. 2019;120(6):577-8.
19. Wardelmann E, Merkelbach-Bruse S, Pauls K, Thomas N, Schildhaus HU, Heinicke T, et al. Polyclonal evolution of multiple secondary KIT mutations in gastrointestinal stromal tumors under treatment with imatinib mesylate. Clin Cancer Res. 2006;12(6):1743-9.
20. Mühlenberg T, Falkenhorst J, Schulz T, Fletcher BS, Teuber A, Krzeciesa D, et al. KIT ATP-Binding Pocket/Activation Loop Mutations in GI Stromal Tumor: Emerging Mechanisms of Kinase Inhibitor Escape. J Clin Oncol. 2024;42(12):1439-49.
21. Blay JY, Serrano C, Heinrich MC, Zalcberg J, Bauer S, Gelderblom H, et al. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020;21(7):923-34.
22. Bauer S, Jones RL, Blay JY, Gelderblom H, George S, Schöffski P, et al. Ripretinib Versus Sunitinib in Patients With Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor After Treatment With Imatinib (INTRIGUE): A Randomized, Open-Label, Phase III Trial. J Clin Oncol. 2022;40(34):3918-28.
23. Heinrich MC, Jones RL, George S, Gelderblom H, Schöffski P, von Mehren M, et al. Ripretinib versus sunitinib in gastrointestinal stromal tumor: ctDNA biomarker analysis of the phase 3 INTRIGUE trial. Nat Med. 2024;30(2):498-506.
24. Fung S, Shirley M. Ripretinib: A Review in Gastrointestinal Stromal Tumours as Fourth-or Later-Line of Therapy. Drugs. 2022;82(15):1541-8.
25. Liu G, Zheng Z, Li J, He Y, Zhang C, Wang Y, et al. Case Report: Neoadjuvant therapy with ripretinib for gastrointestinal stromal tumor: a case report. Front Pharmacol. 2025;16:1573610.
26. Lim SY, Ferro-López L, Barquin E, Lindsay D, Thway K, Smith MJ, et al. Efficacy and Safety of Ripretinib in Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors within an Expanded Access Program: A Cohort Study. Cancers (Basel). 2024;16(5).
27. Heinrich MC, Blay JY, Gelderblom H, George S, Schöffski P, von Mehren M, et al. Updated Overall Survival and Long-Term Safety With Ripretinib Versus Sunitinib in Patients With GI Stromal Tumor: Final Overall Survival Analysis From INTRIGUE. J Clin Oncol. 2025;43(20):2239-44.
28. Kumar V, Doros L, Thompson M, Mushti SL, Charlab R, Spehalski EI, et al. FDA Approval Summary: Ripretinib for Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor. Clin Cancer Res. 2023;29(11):2020-4.
29. Thirasastr P, Somaiah N. Emerging Data on the Safety and Efficacy of Ripretinib for the Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumors. Clin Exp Gastroenterol. 2023;16:11-9.
30. Casali PG, Blay JY, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, Biagini R, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022;33(1):20-33.
31. von Mehren M, Kane JM, Riedel RF, Sicklick JK, Pollack SM, Agulnik M, et al. NCCN Guidelines® Insights: Gastrointestinal Stromal Tumors, Version 2.2022. J Natl Compr Canc Netw. 2022;20(11):1204-14.
32. Brackert S, Polson K. Management of Patients With Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor: Emphasis on Fourth-Line Treatment With Ripretinib. J Adv Pract Oncol. 2023;14(4):317-28.
33. He C, Wang Z, Yu J, Mao S, Xiang X. Current Drug Resistance Mechanisms and Treatment Options in Gastrointestinal Stromal Tumors: Summary and Update. Curr Treat Options Oncol. 2024;25(11):1390-405.
34. Kim HD, Yoo C, Ryu MH, Kang YK. A randomised phase 2 study of continuous or intermittent dosing schedule of imatinib re-challenge in patients with tyrosine kinase inhibitor-refractory gastrointestinal stromal tumours. Br J Cancer. 2023;129(2):275-82.

ZONGERTİNİB

Kübra CANASLAN [1]

MOLEKÜL (KISA BİLGİ- TANIMLAMA)

Zongertinib (BI 1810631), insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2/ERBB2) tirozin kinaz alanındaki aktive edici mutasyonları yüksek afinite ile hedefleyen, oral biyoyararlanımı yüksek, küçük moleküllü bir tirozin kinaz inhibitörüdür (TKI)(1). HER2 kinaz cebindeki Cys805 kalıntısı ile geri dönüşümsüz (kovalent) bağlanma özelliği taşır ve selektivite profili açısından "*wild-EGFR sparing*" (yabanıl tip EGFR koruyucu) dördüncü kuşak bir TKI olarak sınıflandırılmaktadır(2). Zongertinib için FDA tarafından HER2 tirozin kinaz alanındaki aktive edici mutasyonu taşıyan non-skuamoz küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) hızlandırılmış onay verilmiştir(3).

Etki Mekanizması

HER2 mutasyonları, KHDAK olgularında onkojenik bir sürücü olarak mitojenle aktive olan protein kinaz/hücre dışı sinyal düzenleyici kinaz (*MAPK/ERK)* ve fosfoinositid-3-kinaz/Akt (*PI3K/AKT)* gibi kritik hücre sinyal yolaklarını sürekli aktive ederek kontrolsüz hücre proliferasyonuna neden olur(4,5). Zongertinib, HER2'nin adenozin trifosfat (ATP) bağlanma cebine kovalent olarak bağlanarak bu sinyal iletimini kalıcı olarak baskılar(2). Molekülün dördüncü kuşak bir TKI olarak ayırt edici özelliği, yabanıl tip (wild-type) EGFR'yi koruyacak şekilde tasarlanmış olmasıdır(2). HER2 selektivitesi wild-type EGFR inhibisyonuna bağlı döküntü, diyare gibi toksisiteleri azaltmayı hedefler(6,7).

Molekülün mutlak oral biyoyararlanımı yaklaşık %76'dır(8). Solid tümörlü hastalarda oral alımı takiben, zongertinib için medyan maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi (T_{max}) yaklaşık 2 saattir. Kararlı durum konsantrasyonuna yaklaşık 2.5 günde ulaşır ve etkin yarı ömrü 12 saattir(9). Plazma proteinlerine bağlanma oranı >%99'dur. Temel eliminasyon karaciğer yoluyladır; metabolizması sitokrom aracılı oksidasyon (%48-%62), glukuronidasyon (%13-%25) ve glutatyon konjugasyonu (%13-%26) ile gerçekleşir. Radyoetiketli çalışmalar dozun %93'ünün feçesle atıldığını göstermiştir(8). Uygulanan dozun %31'i feçeste değişmemiş olarak atılırken, idrarda sadece %0,2'si değişmemiş ilaç olarak saptanmıştır. Zongertinib maruziyeti, 60 mg ile 360 mg aralığında yaklaşık doz-orantılı bir şekilde artış gösterir. FDA onaylı dozlama vücut ağırlığına göre optimize edilmiştir: < 90 kg: 120 mg/gün (Tek doz), ≥ 90 kg: 180 mg/gün (Tek doz). Yemekle veya aç karnına alınabilir(9).

Klinik Çalışmaları

Beamion LUNG-1 Faz Ia çok merkezli, ilk-insan çalışmasında molekülün güvenli doz aralığı tanımlanmış ve HER2 yapısal değişikliği saptanan solid tümörlerde erken dönem antitümöral etkinlik sinyalleri bildirilmiştir. Bu çalışmada değerlendirilebilen hastalarda objektif yanıt oranı %49, hastalık kontrol oranı %91,

[1] Uzm. Dr., Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, kubracanaslan@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-7705-3926

DOI: 10.37609/akya.4435.c21691

KAYNAKLAR

1. Heymach, J. et al. A Phase I, Open-Label, Dose Confirmation, Escalation, and Expansion Trial of BI 1810631 as Monotherapy in Patients With Advanced or Metastatic Solid Tumors With HER2 Aberrations. Clin. Lung Cancer 24, e65–e68 (2023).
2. Wilding, B. et al. Zongertinib (BI 1810631), an Irreversible HER2 TKI, Spares EGFR Signaling and Improves Therapeutic Response in Preclinical Models and Patients with HER2-Driven Cancers. Cancer Discov. 15, 119–138 (2025).
3. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA grants accelerated approval to zongertinib for non-squamous NSCLC with HER2 TKD activating mutations. FDA website. Published August 8, 2025. Accessed January 25, 2026. https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-zongertinib-non-squamous-nsclc-her2-tkd-activating-mutations
4. Ferguson, K. M. Structure-based view of epidermal growth factor receptor regulation. Annu. Rev. Biophys. 37, 353–373 (2008).
5. Ismail, A., Desai, A. & Boumber, Y. HER2 alterations in non-small cell lung cancer (NSCLC): from biology and testing to advances in treatment modalities. Front. Oncol. 15, (2025).
6. Heymach, J. V. et al. Zongertinib in Previously Treated HER2 -Mutant Non–Small-Cell Lung Cancer. New England Journal of Medicine 392, 2321–2333 (2025).
7. Heymach, J. V. et al. HER2-Selective Tyrosine Kinase Inhibitor, Zongertinib (BI 1810631), in Patients With Advanced/ Metastatic Solid Tumors With HER2 Alterations: A Phase Ia Dose-Escalation Study. Journal of Clinical Oncology 43, 1337–1347 (2025).
8. Grempler, R. et al. Absorption, Metabolism, Distribution and Excretion (ADME) and Absolute Bioavailability Assessment of Zongertinib in Healthy Male Volunteers. Clinical Drug Investigation 2025 1–11 (2025) doi:10.1007/S40261-025-01509-9.
9. U.S. Food and Drug Administration. HERNEXEOS® (zongertinib tablets), for oral use: Prescribing Information. Revised August 2025. Accessed January 26, 2026. p.1 (Highlights of Prescribing Information). Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/219042s000lbl.pdf
10. Heymach, J. et al. Phase Ia/Ib trial of zongertinib (BI 1810631), a HER2-specific tyrosine kinase inhibitor (TKI), in patients (pts) with HER2 aberration-positive solid tumors: Updated Phase Ia data from Beamion LUNG-1, including progression-free survival (PFS) data. Journal of Clinical Oncology 42, 8514–8514 (2024).
11. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. HERNEXEOS® (zongertinib) tablets, for oral use: Prescribing Information. [İnternet]. Ridgefield, CT: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc; 2025 [Accessed February 5, 2026]. https://pro.boehringer-ingelheim.com/us/products/hernexeos/bipdf/hernexeos-prescribing-information
12. Tian, X. et al. The effect of carbamazepine, a strong CYP3A inducer, on the pharmacokinetics of zongertinib in healthy male volunteers. Pharmacotherapy 45, 94–103 (2025).

SEVABERTİNİB

Esra Şazimet KARS [1]

SEVABERTİNİB

Sevabertinib, küçük moleküllü, oral biyoyararlanımı olan bir tirozin kinaz inhibitörüdür. EGFR ailesi reseptörleri içinde özellikle HER2 mutant ve EGFR ekzon 20 insersiyonu taşıyan tümörlerde etkinlik gösterecek şekilde rasyonel ilaç tasarımı prensipleriyle geliştirilmiştir. (1) Klasik birinci ve ikinci nesil EGFR-TKI'ların sınırlı etkinlik gösterdiği bu mutasyonlar, yapısal olarak ATP bağlanma cebinde daralmaya yol açmakta ve ilaca bağlanmayı zorlaştırmaktadır. (2)

EGFR ekzon 20 insersiyonları, EGFR kinaz domeninde αC-heliks bölgesine yakın yerleşim göstererek reseptörün aktif konformasyonunu stabilize eder. (3) Bu durum, geri dönüşümlü EGFR inhibitörlerinin bağlanmasını zorlaştırırken, aynı zamanda toksisiteyi artırabilecek non-selektif bağlanma riskini de beraberinde getirir. (4) Sevabertinib, bu yapısal engelleri aşabilecek konformasyonel esnekliğe ve mutant-selektif bağlanma özelliklerine sahip olacak şekilde dizayn edilmiştir. (5)

HER2 mutasyonları ise özellikle akciğer adenokarsinomlarında, meme kanserinden farklı biyolojik davranış sergileyen ve amplifikasyondan ziyade nokta mutasyonları ile karakterize edilen bir alt grup oluşturmaktadır. (6) Sevabertinib, HER2 kinaz aktivitesini doğrudan inhibe ederek bu alt grupta hedeflenmiş tedavi ihtiyacına yanıt vermeyi amaçlamaktadır. (7)

Etki Mekanizması

Sevabertinib, HER2 ve mutant EGFR tirozin kinaz aktivitesini kompetitif olarak inhibe eden küçük moleküllü bir ajandır. (8)

Reseptör tirozin kinazlarının ATP bağlanma cebine bağlanarak otofosforilasyonu engeller ve aşağıdaki ana onkojenik sinyal yolaklarını baskılar. (9)

- PI3K/AKT/mTOR yolu: Hücre sağkalımı, metabolik adaptasyon ve tedavi direnci
- MAPK/ERK yolu: Hücre proliferasyonu ve tümör büyümesi
- JAK/STAT yolu: Transkripsiyonel aktivasyon, inflamasyon ve tümör progresyonu

Bu yolakların inhibisyonu sonucunda tümör hücrelerinde proliferasyon azalmakta, apoptoz artmakta ve invazyon ile metastaz potansiyeli baskılanmaktadır. (10) Sevabertinibin ekzon 20 insersiyon mutasyonlarına karşı etkinliği, bu mutasyonların oluşturduğu sterik engeli tolere edebilen bağlanma konformasyonuna sahip olmasına dayanmaktadır. (11)

Ayrıca preklinik çalışmalarda sevabertinibin, HER2 ve EGFR heterodimerizasyonunu dolaylı olarak baskıladığı ve aşağı akım sinyal amplifikasyonunu azalttığı gösterilmiştir. (12)

[1] Uzm. Dr., Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, dr.esra.kars01@gmail.com, ORCID iD: 0000-001-9414-0909

DOI: 10.37609/akya.4435.c21692

4. Pulmoner ve Kardiyak Toksisiteler

- Yeni gelişen solunum semptomlarında HRCT değerlendirmesi
- QT uzaması riskinde EKG
  - Elektrolit düzeylerinin düzeltimi
  - Gerekirse doz azaltma/kesme

Farmakodinami ve Yan Etki Mekanizması

Sevabertinib, gerçekten mutasyonlu HER2'yi hedef alan selektif, geri dönüşümlü bir TKI'dır. EGFR-wild-type'i görece koruması nedeniyle klasik EGFR toksisitelerinde görece hafif seyir gözlenmektedir. (2,11)

Karşılaştırmalı Değerlendirme ve Klinik Konumlandırma

EGFR ekzon 20 insersiyonu ve HER2 mutasyonu hedefli tedavi alanında sevabertinib; mobocertinib, poziotinib ve trastuzumab türevleri gibi ajanlarla aynı klinik boşluğu hedeflemektedir. Ancak sevabertinibin mutant-selektif bağlanma profili ve yönetilebilir toksisite spektrumu, onu potansiyel olarak daha iyi tolere edilebilir bir seçenek haline getirebilir.

Dolaylı karşılaştırmalarda sevabertinibin, özellikle dermatolojik ve gastrointestinal toksisiteler açısından daha dengeli bir güvenlilik profili sunduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte bu ajanlar arasında doğrudan karşılaştırmalı randomize çalışmalar henüz bulunmamaktadır.

SONUÇ VE GELECEĞE YÖNELİK BAKIŞ

Sevabertinib, HER2 mutasyonu ve EGFR ekzon 20 insersiyonu gibi tedavi seçenekleri sınırlı, biyolojik olarak agresif moleküler alt gruplarda geliştirilen yeni nesil tirozin kinaz inhibitörleri arasında yer almaktadır. (1,2,11) Preklinik veriler ve erken faz klinik çalışmalar, sevabertinibin hedef bağımlı antitümör aktivite gösterdiğini ve toksisite profilinin büyük ölçüde yönetilebilir olduğunu ortaya koymuştur. (4,5,11)

Gelecekte sevabertinibin klinik kullanım alanının genişlemesi, uygun hasta seçiminin biyobelirteç temelli yaklaşımlarla optimize edilmesine bağlı olacaktır. (14) Özellikle HER2 mutasyonlarının alt tiplerine göre etkinliğin değerlendirilmesi, santral sinir sistemi penetrasyonunun netleştirilmesi ve gerçek yaşam verilerinin elde edilmesi önem taşımaktadır. (3,12)

Bunun yanı sıra immünoterapi ve diğer hedefe yönelik ajanlarla kombinasyon stratejileri, direnç mekanizmalarının aşılması açısından umut verici görünmektedir. (13) Gerçek yaşam verileri ve uzun dönem sağkalım analizleri, sevabertinibin klinik pratikteki yerini daha net biçimde tanımlayacaktır. (10,14)

Sonuç olarak sevabertinib, moleküler olarak seçilmiş hasta popülasyonlarında kişiselleştirilmiş tedavi paradigmasının önemli bir bileşeni olma potansiyeline sahiptir. (11,14) Devam eden ve planlanan klinik çalışmaların sonuçları, ilacın onkoloji pratiğindeki yerini ve gelecekteki rolünü belirleyecektir. (5,11)

KAYNAKLAR

1. Robichaux JP, Elamin YY, Tan Z, Carter BW, Zhang S, Liu S, et al. Targeting EGFR exon 20 insertions in non-small-cell lung cancer. **Nat Rev Cancer.** 2021;21(2):107-125. doi:10.1038/s41568-020-00305-2.
2. Friedlaender A, Subbiah V, Russo A, Banna GL, Malapelle U, Rolfo C. EGFR and HER2 exon 20 insertion mutations in cancer: biology and therapeutic opportunities. **Nat Rev Clin Oncol.** 2022;19(1):51-69. doi:10.1038/s41571-021-00558-1.
3. Arcila ME, Chaft JE, Nafa K, Roy-Chowdhuri S, Lau C, Zaidinski M, et al. Prevalence, clinicopathologic associations and molecular spectrum of ERBB2 (HER2) tyrosine kinase mutations in lung adenocarcinomas. **Clin Cancer Res.** 2012;18(18):4910-4918. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-0912.
4. Yasuda H, Kobayashi S, Costa DB. EGFR exon 20 insertion mutations in non-small-cell lung cancer: preclinical data and clinical implications. **Lancet Oncol.** 2012;13(1):e23-e31. doi:10.1016/S1470-2045(11)70317-2.
5. Oxnard GR, Lo PC, Nishino M, Dahlberg SE, Lindeman NI, Butaney M, et al. Natural history and molecular characteristics of lung cancers harboring EGFR exon 20 insertions. **J Thorac Oncol.** 2013;8(2):179-184. doi:10.1097/JTO.0b013e3182779d18.
6. Pillai RN, Behera M, Berry LD, Rossi MR, Kris MG, Johnson BE, et al. HER2-mutant lung cancer: biology and therapeutic opportunities. **JCO Precis Oncol.** 2017;1:1-10.
7. Lemmon MA, Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. **Cell.** 2010;141(7):1117-1134. doi:10.1016/j.cell.2010.06.011.
8. Hynes NE, Lane HA. ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors. **Nat Rev Cancer.** 2005;5(5):341-354. doi:10.1038/nrc1609.
9. Baselga J, Swain SM. Novel anticancer targets: revisiting ERBB2 and discovering ERBB3. **Nat Rev Cancer.** 2009;9(7):463-475. doi:10.1038/nrc2656.
10. Engelman JA, Sharma SV, Garcia-Echeverria C. Mechanisms of acquired resistance to targeted cancer therapies. **Nat Rev Cancer.** 2022;22(9):515-534.

11. Reungwetwattana T, Liang Y, Zhu V, Ou SI. CNS activity of tyrosine kinase inhibitors in EGFR- and HER2-mutant lung cancer. **Ann Oncol.** 2022;33(7):681-694.
12. Camidge DR, Pao W, Sequist LV. Acquired resistance to TKIs in oncogene-driven lung cancer. **Nat Rev Clin Oncol.** 2014;11(8):473-481.
13. Gainor JF, Shaw AT, Sequist LV, et al. Molecular predictors of response to targeted therapies in oncogene-driven lung cancer. **J Thorac Oncol.** 2016;11(11):1800-1810.
14. Camus P, Fanton A, Bonniaud P, Camus C, Foucher P. Interstitial lung disease induced by drugs and radiation. **Eur Respir J.** 2004;23(2):301-326.
15. Le X, Kim TM, Loong HH, Prelaj A, Goh BC, Li L, et al.; SOHO-01 Investigators. Sevabertinib in advanced HER2-mutant non-small-cell lung cancer. **N Engl J Med.** 2025;393(18):1819-1832. doi:10.1056/NEJMoa2511065.

SELUMETİNİB

Şendağ YASLIKAYA [1]

GİRİŞ

Hedefe yönelik tedaviler, klasik sitotoksik kemoterapilerin yerini tamamen ikame etmemil olsa da, seçilmiş hasta gruplarında hastalık kontrolünü anlamlı biçimde iyileştirmektedir. Bu ajanlar arasında mitojenle aktive edilen protein kinaz (MAPK) yolak inhibitörleri, özellikle RAS/RAF yolak aktivasyonunun ön planda olduğu malignitelerde önemli bir yer tutmaktadır. MEK inhibitörleri, bu yolakta RAF ile ERK arasında yer alan MEK1/2 kinazlarını hedef alarak hücre proliferasyonu ve sağkalım sinyallerini baskılamaktadır (1). Bu grup içinde yer alan **Selumetinib**, özellikle pediatrik ve nadir tümörlerde elde edilen klinik başarılar nedeniyle onkoloji pratiğinde giderek daha fazla tanınan bir ajan haline gelmiştir. Selumetinib'in önemi yalnızca etkinliğinden değil, aynı zamanda belirli hasta gruplarında uzun süreli kullanım gerektirmesi ve buna bağlı gelişebilen özgün toksisite profilinden kaynaklanmaktadır. Bu bölümde selumetinibin etki mekanizması, klinik kullanım alanları, etkinliğini gösteren çalışmalar, dozlama prensipleri ve yan etki yönetimi klinik pratiğe yol gösterecek şekilde ele alınacaktır.

MOLEKÜLER ÖZELLİKLER

Selumatinib, kimyasal yapısı itibarıyla bir 'benzimidazol' türevidir. Diğer birçok kinaz inhibitörünün aksine, ATP -yarışmalı olmayan (non-ATP competitive) bir bağlanma mekanizmasına sahiptir. IUPAC adı; 5-[(4-bromo-2-chlorophenyl)amino]-4-fluoro-N-(2-hydroxyethoxy)-1-methyl-1H-benzimidazole-6-carboxamide olan bu molekülün, moleküler ağırlığı 457,68 g/mol'dür. Çözünürlüğü pH bağımlılığı göstermekte olup, düşük pH 'da çözünürlüğü artmaktadır (2).

ETKİ MEKANİZMASI

Selumetinib, mitojenle aktifleşen protein kinaz 1 ve 2 (MEK1 ve MEK2) enzimlerini seçici ve oral yoldan kullanılan aktif bir inhibitörüdür. Hücre büyümesi, proliferasyonu ve sağkalımı için kritik olan MAPK yolunda MEK, önemli bir noktayı oluşturmaktadır. MEK, hücre yüzeyindeki büyüme faktörü reseptörlerinden gelen sinyallerin nükleusa iletilmesinde kilit bir basamak oluşturur. RAS veya RAF aktivasyonu sonrası MEK fosforilasyonu artar ve bu durum ERK (extracellüler sinyal düzenleyici kinaz) aktivasyonu ile sonuçlanır. Aktive ERK, hücre döngüsü ilerlemesi, proliferasyon ve apoptozdan kaçış gibi süreçleri düzenleyen çok sayıda transkripsiyon faktörünü uyarır (1). Selumetinibin allosterik bağlanma özelliği, MEK'in aktif konformasyonunu stabilize ederek ERK fosforilasyonunu baskılar. ERK aktivasyonu durduğunda, hücre çekirdeğine giden 'bölünme' sinyalleri kesilir. Bu mekanizma aynı zamanda, ilacın seçiciliğini artırırken bazı tümör tiplerinde güçlü bir biyolojik etkide sağlamaktadır. Ancak bu durum aynı zamanda yolak geri besleme mekanizmalarının devreye girmesine de zemin hazırlar. Klinik açıdan bu özellik, se-

[1] Giresun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Medikal Onkoloji Kliniği, drysendag@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-5264-8405

DOI: 10.37609/akya.4435.c21693

Tablo 2. Selumetinib İlişkili Yan Etki Yönetimi			
Yan Etki	Takip	Grade 1-2 Yan Etki Yönetimi	Grade 3-4 Yan Etki Yönetimi
Akneiform Döküntü	Fizik muayene	Alkol içermeyen topikal nemlendiriciler,topikal steroid, güneş kremi	İlaç ara verilir. Düzelince doz azaltılarak başlanır. Oral antibiyotik eklenir (15,17,18)
Diyare	Günlük dışkılama sayısı, dehidratasyon bulguları	Diyet, hidrasyon, lopermid	İlaca ara verilir. Iv sıvı desteği. Düzelince doz azaltılarak başlanabilir (19).
Görme Değişiklikleri	Periyodik göz muayenesi,görme alanı testi	Göz uzmanı ile knsultayson	RVT şüphesinde ilaç derhal ve kalıcı olarak durdurulur (20).
LVEF düşüşü	EKO/MUGA Bazal ve 3'er aylık takip	Asemptomatik takip sıklığı arttırılır	EF <%40 ise kalıcı olarak durdurulur. <%50 ise düzelene dek ara verlir (20).
CPK Artışı	Kan biyokimya tetkik	Asemptomatik ise devam edilir.	>5*ULN veya myalji varsa ara verilir. Düzelince doz azaltılaral başlanabilir (20).

si ile değerlendirilmesi ve tespit edilmesi durumunda ise tedaviye geçici ara verilmesi, görme alanı kaybı olması durumunda ilacın hızlıca kesilmesi önerilmektedir. Özellikle pediyatrik yaş grubunda semptomların geç farkedilebilmesi sebebi ile yakın takip edilmesi ve dikkatli kullanılması önerilmektedir (20).

Selumetinib, doz azaltma şu şekilde uygulanmaktadır; genellikle 25 mg/m2 dozunda günde 2 kez olarak başlanır. Ciddi yan etkilerde ilk basamakta doz 20 mg /m2 ye, ikinci basamakta 15 mg/m2 'ye düşürülür. Eğer hasta 15 mg /m2 dozunu da tolere edemezse tedavi sonlandırılır. Selumetinib biyoyararlanımı gıdalar ile etkileşebileceği sebebi ile aç karnına yemeklerden 1 saat önce veya yemeklerden 2 saat sonra alınması önerilmektedir. Yine CYP3A4 yolağı üzerinden etkileşebileceği sebebi ile bu enzim üzerinden etkileyen ilaçlar, greyfurt ve sarı kantoron ile kullanılmamalıdır (16,20).

Sonuç olarak, Selumetinib, onkoloji pratiğinde özellikle pediatrik ve nadir tümörlerde önemli bir boşluğu doldurmuştur. Etkinliği, doğru hasta seçimi ve uygun yan etki yönetimi ile anlamlı klinik faydaya dönüşmektedir. Bununla birlikte erişkin solid tümörlerdeki sınırlı başarısı, kombinasyon tedavilerine ve yeni biyobelirteçlerin geliştirilmesine olan ihtiyacı ortaya koymaktadır. Gelecekte selumetinibin daha seçici kullanım alanlarının tanımlanması ve direnç mekanizmalarının aşılması, bu ajanın onkolojideki yerini daha da netleştirecektir.

KAYNAKLAR

1. Ohren JF, Chen H, Pavlovsky A, et al. Structures of human MAP kinase kinase 1 (MEK1) and MEK2 describe novel noncompetitive kinase inhibition. *Nat Struct Mol Biol*. 2004;11(12):1192-1197. doi:10.1038/nsmb859
2. Yeh TC, Marsh V, Bernat BA, et al. Biological characterization of ARRY-142886 (AZD6244), a potent, highly selective mitogen-activated protein kinase kinase 1/2 inhibitor. *Clin Cancer Res*. 2007;13(5):1576-1583. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-1150
3. Gross AM, Wolters PL, Dombi E, et al. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med*. 2020;382(15):1430-1442. doi:10.1056/NEJMoa1912735
4. US Food and Drug Administration. FDA approves first therapy for children with debilitating and disfiguring rare disease. Published April 10, 2020. Accessed [January 25,2026]. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-therapy-children-debilitating-and-disfiguring-rare-disease
5. Chen AP, Coyne GO, Wolters PL, et al. Efficacy and safety of selumetinib in adults with neurofibromatosis type 1 and symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas (KOMET): a multicentre, international, randomised, placebo-controlled, parallel, double-blind, phase 3 study. *Lancet*. 2025;405(10496):2217-2230. doi:10.1016/S0140-6736(25)00986-9
6. US Food and Drug Administration. FDA approves selumetinib for adults with neurofibromatosis type 1 and symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas. Published November 19, 2025. Accessed [January 25,2026]. https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-selumetinib-adults-neurofibromatosis-type-1-symptomatic-inoperable-plexiform
7. Carvajal RD, Piperno-Neumann S, Kapiteijn E, et al. Selumetinib in combination with dacarbazine in patients with metastatic uveal melanoma: a phase III, multicenter, randomized trial (SUMIT). *J Clin Oncol*. 2018;36(12):1232-1239. doi:10.1200/JCO.2017.74.1090

8. Wadsley J, Gregory R, Flux G, et al. SELIMETRY—a multicentre I-131 dosimetry trial: a clinical perspective. *Br J Radiol*. 2017;90(1074):20160637. doi:10.1259/bjr.20160637
9. Ho AL, Dedecjus M, Wirth LJ, et al. Selumetinib plus adjuvant radioactive iodine in patients with high-risk differentiated thyroid cancer: a phase III, randomized, placebo-controlled trial (ASTRA). *J Clin Oncol*. 2022;40(17):1870-1878
10. Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R, et al. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(7):623-632. doi:10.1056/NEJMoa1209288
11. Hochster HS, Bendell JC, Cleary JM, et al. Efficacy and safety of selumetinib (AZD6244) plus irinotecan versus irinotecan alone as second-line therapy in patients with KRAS-mutant metastatic colorectal cancer: a randomized, open-label, phase II study. *The Oncologist*. 2015;20(11):1249-1250. doi:10.1634/theoncologist.2015-0213.
12. Jänne PA, van den Heuvel MM, Barlesi F, et al. Selumetinib plus docetaxel compared with docetaxel alone and progression-free survival in patients with KRAS-mutant advanced non–small cell lung cancer: the SELECT-1 randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317(18):1844-1853. doi:10.1001/jama.2017.3438
13. Gourley C, et al. Selumetinib for patients with recurrent low-grade serous ovarian cancer (MILO/ENGOT-ov11): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(11):1461-1474.
14. Fangusaro J, Onar-Thomas A, Young Poussaint T, et al. Selumetinib in paediatric patients with BRAF-aberrant or neurofibromatosis type 1-associated recurrent, refractory, or progressive low-grade glioma: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(7):1011-1022. doi:10.1016/S1470-2045(19)30277-3
15. Li L. Disproportionate adverse event signals of selumetinib in neurofibromatosis type I: insights from FAERS. *Front Pharmacol*. 2025;15:1454418. Published 2025 Jan 7. doi:10.3389/fphar.2024.1454418
16. Koselugo (selumetinib). Silver Spring, MD: US Food and Drug Administration; 2025. Accessed January 25, 2026. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/213756s000lbl.pdf
17. Volontè M, Isoletta E, Gordon S, et al. Acneiform rash as a side effect of selumetinib in a child with neurofibromatosis type 1 treated for inoperable plexiform neurofibromas: Good results with doxycycline. *Dermatol Ther*. 2022;35(8):e15607. doi:10.1111/dth.15607.
18. Borgia P, Piccolo G, Santangelo A, et al. Dermatologic Effects of Selumetinib in Pediatric Patients with Neurofibromatosis Type 1: Clinical Challenges and Therapeutic Management. *J Clin Med*. 2024;13(6):1792
19. Viskochil D, Wysocki M, Learoyd M, et al. Effect of food on selumetinib pharmacokinetics and gastrointestinal tolerability in adolescents with neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas. *Neurooncol Adv*. 2024;6(1):vdae036. Published 2024 Mar 16. doi:10.1093/noajnl/vdae036.
20. Azizi AA, Hargrave D, Passos J, et al. Consensus recommendations on management of selumetinib-associated adverse events in pediatric patients with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas. *Neurooncol Pract*. 2024;11(5):515-531. Published 2024 Apr 27. doi:10.1093/nop/npae038
21. Selumetinib. In: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; January 21, 2021

DİVARASİB

Ebru ENGİN DELİPOYRAZ [1]

MOLEKÜL

Kirsten rat sarkomu viral onkogen homologu (KRAS) genindeki mutasyonlar, insan kanserlerinde en sık görülen onkojenik sürücü mutasyonlardır (1).

KRAS proteininin 12. pozisyonundaki glisinin sisteine dönüşmesi (G12C mutasyonu), guanozin trifosfatın (GTP) hidrolizini bozarak KRAS'ın ağırlıklı olarak aktif, GTP'ye bağlı durumda kalmasına neden olur. KRAS G12C proteininin artmış aktivitesi, tümör hücrelerinin sağkalımını, proliferasyonunu ve metastazını doğrudan teşvik eden çok sayıda aşağı akım sinyal yolakları üzerinden onkojenik sinyallemeyi sürdürür (2).

Divarasib, yeni nesil, oral biyoyararlanıma sahip, kovalent bağlanan ve yüksek derecede seçici bir KRAS G12C inhibitörüdür (3). KRAS mutasyonları uzun yıllar boyunca farmakolojik olarak hedeflenemez kabul edilmiş olmakla birlikte, switch-II cebinin keşfi ve 12. pozisyondaki sistein kalıntısının kovalent olarak hedeflenebilmesi ile bu paradigma değişmiştir. Divarasib, bu gelişimin ikinci nesil temsilcilerinden biri olarak, artmış potensi ve daha uzun süreli hedef işgali sağlamak amacıyla geliştirilmiştir (4).

Kristal yapı analizleri, divarasibin KRAS G12C proteininin switch-II cebine bağlandığını ve Cys12 rezidüsü ile geri dönüşümsüz kovalent bağ oluşturduğunu göstermektedir. Sotorasib ve adagrasib ile aynı allosterik cebi hedeflemesine rağmen, divarasibin bağlanması sırasında switch-II döngüsünde belirgin konformasyonel farklılıklar ortaya çıkmaktadır. Bu konformasyonel varyasyonun bağlanma kinetiği ve inhibitör stabilitesi üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir (5).

Preklinik karşılaştırmalı analizlerde divarasibin sotorasib ve adagrasibe kıyasla 5–20 kat daha güçlü ve 50 kata kadar daha seçici olduğu bildirilmiştir (6). Bu artmış potensi, KRAS G12C mutant proteine belirgin özgüllük ve artmış kovalent bağlanma kapasitesi ile ilişkilidir. KRAS G12C mutasyonu küçük hücreli dışı akciğer kanserinde yaklaşık %12–14 oranında, kolorektal kanserde yaklaşık %4 oranında ve diğer solid tümör tiplerinin %4'üne kadarında görülmektedir. Bu sıklık ırk ve cinsiyete göre değişkenlik gösterebilmektedir (7). ctDNA analizleri bu mutasyonun çoğu hastada trunkal sürücü özellik taşıdığını ve tümör klonalitesinde merkezi rol oynadığını göstermiştir (8).

ETKİ MEKANİZMASI

KRAS, GDP'ye bağlı inaktif ve GTP'ye bağlı aktif konformasyonlar arasında döngü yapan küçük bir GTPazdır (9). Birçok kanser türünde, kodon 12'de meydana gelen bir missense mutasyon glisinin sistein ile yer değiştirmesine neden olur; bu durum GTPazın hiperaktivasyonuna ve MAPK sinyallemesinin artmasına yol açar. Divarasib, GDP'ye bağlı inaktif KRAS G12C formuna seçici olarak bağlanır ve switch-II cebinde Cys12 ile kovalent bağ oluşturarak proteini inaktif konformasyonda stabilize eder. Bu bağlanma, RAF etkileşimini engeller, ERK fosforilasyonunu azaltır ve proliferatif sinyal iletimini baskılar (5).

[1] İstanbul Medipol Üniversitesi, drebruengin@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-4979-3630

DOI: 10.37609/akya.4435.c21694

KAYNAKLAR

1. Simanshu, Dhirendra K., Dwight V. Nissley, and Frank McCormick. "RAS proteins and their regulators in human disease." Cell 170.1 (2017): 17-33.
2. Moore, Amanda R., et al. "RAS-targeted therapies: is the undruggable drugged?." Nature reviews Drug discovery 19.8 (2020): 533-552.
3. Sacher, Adrian, et al. "Single-agent divarasib (GDC-6036) in solid tumors with a KRAS G12C mutation." New England Journal of Medicine 389.8 (2023): 710-721.
4. Hitchen, Nadia, Sarah Williams, and Jayesh Desai. "Recent advances in therapeutic targeting of the KRAS pathway in cancer." Pharmacology & therapeutics 273 (2025): 108889.
5. Fernando, Micah C., Gregory B. Craven, and Kevan M. Shokat. "The structure of KRASG12C bound to divarasib highlights features of potent switch-II pocket engagement." Small GTPases 15.1 (2024): 1-7.
6. Purkey, Hans. "Abstract ND11: Discovery of GDC-6036, a clinical stage treatment for KRAS G12C-positive cancers." Cancer Research 82.12_Supplement (2022): ND11-ND11.
7. Nassar, Amin H., Elio Adib, and David J. Kwiatkowski. "Distribution of KRAS G12C somatic mutations across race, sex, and cancer type." New England Journal of Medicine 384.2 (2021): 185-187.
8. Choi, Yoonha, et al. "Circulating tumor DNA dynamics reveal KRAS G12C mutation heterogeneity and response to treatment with the KRAS G12C inhibitor divarasib in solid tumors." Clinical Cancer Research 30.17 (2024): 3788-3797.
9. Cox, Adrienne D., and Channing J. Der. "Ras history: The saga continues." Small GTPases 1.1 (2010): 2-27.
10. Amodio, Vito, et al. "EGFR blockade reverts resistance to KRASG12C inhibition in colorectal cancer." Cancer discovery 10.8 (2020): 1129-1139.
11. Desai, Jayesh, et al. "Divarasib plus cetuximab in KRAS G12C-positive colorectal cancer: a phase 1b trial." Nature Medicine 30.1 (2024): 271-278.
12. Sacher, Adrian G., et al. "Single-Agent Divarasib in Patients With KRAS G12C–Positive Non–Small Cell Lung Cancer: Long-Term Follow-Up of a Phase I Study." Journal of Clinical Oncology 43.30 (2025): 3249-3253.
13. Brazel, Danielle, and Misako Nagasaka. "Divarasib in the evolving landscape of KRAS G12C inhibitors for NSCLC." Targeted Oncology 19.3 (2024): 297-301.
14. Lacouture, Mario E., et al. "Dermatologic toxicity occurring during anti-EGFR monoclonal inhibitor therapy in patients with metastatic colorectal cancer: a systematic review." Clinical colorectal cancer 17.2 (2018): 85-96.
15. El Zaitouni, Sara, et al. "Potency and safety of KRAS G12C inhibitors in solid tumors: A systematic review." Clinical Medicine Insights: Oncology 19 (2025): 11795549251331759.

ZANZALİNTİNİB

Damla GÜNENÇ EŞİM [1]

GİRİŞ

Zanzalintinib (XL092), tümör büyümesi, anjiyogenez ve immün süpresyonda kritik roller oynayan çoklu reseptör tirozin kinazları hedefleyen, oral yoldan kullanılan, yeni nesil bir tirozin kinaz inhibitörüdür (1). İlacın başlıca hedefleri arasında c-MET, vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörleri (VEGFR1, VEGFR2 ve VEGFR3) ile TAM kinaz ailesinin üyeleri olan AXL, MER ve TYRO3 yer almaktadır. Bu çoklu hedef profili sayesinde zanzalintinib yalnızca tümör hücresinin proliferasyonunu baskılamakla kalmaz; aynı zamanda tümör damar yapısını ve immün mikroçevreyi de yeniden şekillendirerek antitümör etkinliği artırmayı amaçlar (2-5).

Etki Mekanizması

Zanzalintinib'in etki mekanizmasının temelini, üç ana reseptör tirozin kinaz ailesine yönelik inhibitör aktivitesi oluşturmaktadır (6). Bunlar c-MET, vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörleri (VEGFR1/2/3) ve tümör ilişkili makrofaj (TAM) kinaz ailesidir.

c-MET inhibisyonu

c-MET reseptör tirozin kinazı, hepatosit büyüme faktörü (HGF) tarafından aktive edilen ve hücre proliferasyonu, invazyon, migrasyon ve metastatik yayılımın düzenlenmesinde önemli rol oynayan bir reseptör tirozin kinazdır (7, 8). Özellikle renal hücreli karsinom (RHK), kolorektal kanser (KRK) ve hepatoselüler karsinomda (HCC), c-MET'in aşırı ekspresyonu, gen amplifikasyonu veya aktivasyonu gözlenmekte ve bu durum kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir (9). c-MET inhibisyonu, klasik olarak PI3K/AKT/mTOR ve RAS/RAF/MEK/ERK sinyal yolaklarının baskılanması ile ilişkilendirilmektedir. Bu yolakların inhibisyonu, tümör hücrelerinin proliferatif kapasitesini azaltırken apoptotik direnci de zayıflatmaktadır (9). MET aktivasyonu ayrıca anti-VEGF tedavilerine karşı gelişen direnç mekanizmalarının önemli bileşenlerinden biridir. Bu nedenle MET inhibisyonu yalnızca doğrudan antitümör etki oluşturmakla kalmayıp anti-anjiyojenik tedavilere gelişen adaptif direncin azaltılmasına da katkıda bulunabilir (8, 10).

VEGFR AİLESİ İNHİBİSYONU

VEGFR1, VEGFR2 ve VEGFR3 tümör anjiyogenezinin düzenlenmesinde merkezi öneme sahip reseptörlerdir. Bu reseptörler arasında VEGFR2, endotel hücre proliferasyonu, migrasyonu ve vasküler geçirgenliğin ana düzenleyicisi olarak öne çıkmaktadır (11). Zanzalintinib, VEGFR ailesinin üç üyesini de inhibe etme kapasitesine sahip olmakla birlikte, özellikle VEGFR2 üzerinde güçlü farmakodinamik etkiler göstermektedir (12). Preklinik farmakodinamik çalışmalarda, zanzalintinib tedavisi sonrasında fare akciğer dokusunda VEGFR2 fosforilasyonunda %96'ya varan inhibisyon saptanmıştır (12). Bu belirgin reseptör inhibisyonu, tümör mikrodamar yoğunluğunda doza bağımlı azalmalar ile korele bulunmuştur.

[1] İzmir Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji BD., d.gunenc@yahoo.com.tr, ORCID iD: 0000-0002-7592-2021

DOI: 10.37609/akya.4435.c21695

Kısaltmalar: ALT: Alanin aminotransferaz; ANG-1: Anjiyopoietin-1; ANG-2: Anjiyopoietin-2; ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri; AXL: AXL reseptör tirozin kinazı; BB-SHK: Baş-boyun skuamöz hücreli karsinom; BH-RHK: Berrak hücreli renal hücreli karsinom; CD: Farklılaşma kümesi (Cluster of Differentiation); c-MET (MET): Hepatosit büyüme faktörü reseptörü; CRPC: Kastrasyona dirençli prostat kanseri; CTCAE: Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri; DCR: Hastalık kontrol oranı; DLT: Doz sınırlayıcı toksisite; EMA: Avrupa İlaç Ajansı; FDA: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi; HCC: Hepatoselüler karsinom; HGF: Hepatosit büyüme faktörü; HR: Tehlike oranı (Hazard ratio); HR+: Hormon reseptörü pozitif; ICI: İmmün kontrol noktası inhibitörü; IFN-γ: İnterferon-gama; KRK: Kolorektal kanser; mKRK: Metastatik kolorektal kanser; MDSC: Miyeloid kaynaklı baskılayıcı hücre; MER: MER reseptör tirozin kinazı; MSI: Mikrosatellit instabilitesi; MSS: Mikrosatellit stabil; MTD: Maksimum tolere edilen doz; NET: Nöroendokrin tümör; NO: Nitrik oksit; ORR: Objektif yanıt oranı; OS: Genel sağkalım; PD-1: Programlanmış hücre ölümü proteini-1; PD-L1: Programlanmış hücre ölümü ligandı-1; PFS: Progresyonsuz sağkalım; PI3K: Fosfatidilinozitol-3-kinaz; PPE: Palmar-plantar eritrodizestezi; RAAS: Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi; RAS: Rat sarkom onkogeni; RD: Önerilen doz; RHK: Renal hücreli karsinom; TAM: TYRO3, AXL ve MER reseptör tirozin kinaz ailesi; TIE-2: Tirozin kinaz immünoglobulin benzeri ve EGF benzeri domain 2 reseptörü; TRAE: Tedaviye bağlı advers olay; Treg: Düzenleyici T hücresi; TYRO3: TYRO3 reseptör tirozin kinazı; ULN: Normal üst sınır; VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü; VEGFR: Vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü.

KAYNAKLAR

1. Yu J, Park R, Tojjari A, et al. Zanzalintinib (XL092): a next-generation tyrosine kinase inhibitor—comprehensive review of early safety & efficacy data. Expert Opinion on Investigational Drugs. 2024;33(9):887-895. doi:10.1080/13543784.2024.2388571.
2. Myers KV, Amend SR, Pienta KJ. Targeting Tyro3, Axl and MerTK (TAM receptors): implications for macrophages in the tumor microenvironment. Molecular cancer. 2019;18(1):94. doi:10.1186/s12943-019-1022-2.
3. Graham DK, DeRyckere D, Davies KD, et al. The TAM family: phosphatidylserine-sensing receptor tyrosine kinases gone awry in cancer. Nature Reviews Cancer. 2014;14(12):769-785. doi: 10.1038/nrc3847.
4. Bergerot P, Lamb P, Wang E, et al. Cabozantinib in combination with immunotherapy for advanced renal cell carcinoma and urothelial carcinoma: rationale and clinical evidence. Molecular Cancer Therapeutics. 2019;18(12):2185-2193. doi:10.1158/1535-7163.MCT-18-1399.
5. Hsu J, Chong C, Serrill J, et al. Abstract P248: The tyrosine kinase inhibitor XL092 promotes an immune-permissive tumor microenvironment and enhances the anti-tumor activity of immune checkpoint inhibitors in preclinical models. Molecular Cancer Therapeutics. 2021;20(12_Supplement):P248-P248.
6. Choueiri TK, Pal SK, Lewis B, et al. The 5th Kidney Cancer Research Summit: research accelerating cures for renal cell carcinoma in 2023. The Oncologist. 2024;29(2):91-98.doi: 10.1093/oncolo/oyad322.
7. Organ SL, Tsao M-S. An overview of the c-MET signaling pathway. Therapeutic advances in medical oncology. 2011;3(1_suppl):S7-S19. doi:10.1177/1758834011422556.
8. Rathi N, Maughan BL, Agarwal N, et al. Mini-review: cabozantinib in the treatment of advanced renal cell carcinoma and hepatocellular carcinoma. Cancer management and research. 2020;12:3741-3749. doi:10.2147/CMAR.S202973.
9. Chen Y-W, Rini BI, Beckermann KE. Emerging targets in clear cell renal cell carcinoma. Cancers. 2022;14(19):4843. doi:10.3390/cancers14194843.
10. Yakes FM, Chen J, Tan J, et al. Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth. Molecular Cancer Therapeutics. 2011;10(12):2298-2308. doi:10.1158/1535-7163.MCT-11-0264.
11. Sennino B, McDonald DM. Controlling escape from angiogenesis inhibitors. Nature Reviews Cancer. 2012;12(10):699-709. doi:10.1038/nrc3366.
12. Hsu J, Chong C, Serrill J, et al. Preclinical characterization of XL092, a novel receptor tyrosine kinase inhibitor of MET, VEGFR2, AXL, and MER. Molecular Cancer Therapeutics. 2023;22(2):179-191. doi:10.1158/1535-7163.MCT-22-0262.
13. Pal SK, Medioni J, de Velasco G, et al. Biomarker analysis of zanzalintinib in clear cell renal cell carcinoma from STELLAR-001. American Society of Clinical Oncology; 2024.
14. Pal S, Medioni J, De Velasco G. Zanzalintinib (XL092) in clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): results from STELLAR-001. Kidney Cancer J. 2023;21(4):Abstr LBA1.
15. Aguilera TA, Rafat M, Castellini L, et al. Reprogramming the immunological microenvironment through radiation and targeting Axl. Nature communications. 2016;7(1):13898.
16. Verzoni E, Huber V, Cova A, et al. A platform for high-resolution immune liquid biopsy analysis to predict response in patients with renal cell carcinoma treated with nivolumab or cabozantinib: Preliminary data from I-RENE trial (Meet-URO 8 study). American Society of Clinical Oncology; 2023.
17. Sezginer O, Unver N. Dissection of pro-tumoral macrophage subtypes and immunosuppressive cells participating in M2 polarization. Inflammation Research. 2024;73(9):1411-1423. doi:10.1007/s00011-024-01907-3.
18. Balan M, y Teran EM, Waaga-Gasser AM, et al. Novel roles of c-Met in the survival of renal cancer cells through the regulation of HO-1 and PD-L1 expression. Journal of Biological Chemistry. 2015;290(13):8110-8120.
19. Rassy E, Flippot R, Albiges L. Tyrosine kinase inhibitors and immunotherapy combinations in renal cell carcinoma. Therapeutic advances in medical oncology. 2020;12:1758835920907504. doi:10.1177/1758835920907504.
20. Sharma M, Subbiah V, Shapiro G, et al. 481P A phase I first-

in-human study of XL092 in patients (pts) with locally advanced or metastatic solid tumors: Results from dose-escalation of XL092 alone and in combination with atezolizumab. Annals Of Oncology. 2022;33:S760.
21. Sharma M, Subbiah V, Shapiro G, et al. A phase 1 first-in-human study of XL092 administered alone or in combination with immune checkpoint inhibitors (ICIs) in patients (pts) with inoperable locally advanced or metastatic solid tumors: Description of genitourinary (GU) expansion cohorts. American Society of Clinical Oncology; 2022.
22. Patnaik A, Subbiah V, Shapiro G, et al. 513 Trial in progress: phase 1 first-in-human study of XL092 administered alone or in combination with immune checkpoint inhibitors in patients with inoperable locally advanced or metastatic solid tumors. Journal for ImmunoTherapy of Cancer. 2021;9(Suppl 2):A544-A544.
23. McGregor BA, Choueiri TK, Shah NJ, et al. 742 A multicohort phase 1b study (STELLAR-002) of XL092 in combination with immunotherapy in patients with advanced solid tumors. Journal for ImmunoTherapy of Cancer. 2022;10(Suppl 2):A775.
24. Choueiri TK, McGregor BA, Shah NJ, et al. A phase 1b study (STELLAR-002) of XL092 administered in combination with nivolumab (NIVO) with or without ipilimumab (IPI) or bempegaldesleukin (BEMPEG) in patients (pts) with advanced solid tumors. American Society of Clinical Oncology; 2022.
25. Garmezy B, O'Neil B, Shah NJ, et al. Zanzalintinib (zanza)+ nivolumab (nivo)±relatlimab (rela) in patients (pts) with advanced solid tumors: Results from two dose-escalation cohorts of the phase 1b STELLAR 002 study. American Society of Clinical Oncology; 2025.
26. Chahoud J, McGregor BA, Reig Torras O, et al. Zanzalintinib (zanza)+ nivolumab (nivo)±relatlimab (rela) in patients (pts) with previously untreated clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): Results from an expansion cohort of the phase 1b STELLAR-002 study. American Society of Clinical Oncology; 2025.
27. Saeed A, Tabernero J, Wang G, et al. STELLAR-303: A randomized phase 3 study of zanzalintinib (XL092) plus atezolizumab versus regorafenib in previously treated metastatic colorectal cancer. American Society of Clinical Oncology; 2024.
28. Hecht JR, Park YS, Tabernero J, et al. Zanzalintinib plus atezolizumab versus regorafenib in refractory colorectal cancer (STELLAR-303): a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet. 2025;406(10517):2360-2370. doi:10.1016/S0140-6736(25)02025-2.
29. Pal SK, Powles T, Kanesvaran R, et al. STELLAR-304: a phase III study of zanzalintinib (XL092) plus nivolumab in advanced non-clear cell renal cell carcinoma. Future Oncology. 2025;21(7):787-794. doi: 10.1080/14796694.2025.2458395.
30. Strohbehn GW, Wang X, Ratain MJ. Zanzalintinib as Cabozantinib's Successor: The Case for Skepticism. JCO Oncology Advances. 2026;3(1):00010.
31. Saba NF, Harrington K, Licitra L, et al. STELLAR-305: phase II/III study of zanzalintinib plus pembrolizumab versus pembrolizumab alone in patients with HNSCC. Future Oncology. 2025;21(11):1349-1356. doi:10.1080/14796694.2025.2485015.
32. Capdevila J, Strosberg JR, Yoo C, et al., editors. STELLAR-311: A randomized phase 2/3 study of zanzalintinib versus everolimus in patients with previously treated advanced neuroendocrine tumors. Endocrine Abstracts; 2026: Bioscientifica.
33. Chan JA, Strosberg JR, Yoo C, et al. Zanzalintinib versus everolimus in patients with previously treated advanced neuroendocrine tumors: The phase 2/3, randomized STELLAR-311 trial. American Society of Clinical Oncology; 2026.
34. Singh M, Jonassaint NL, Rhee JC, et al. Phase II trial of zanzalintinib (XL-092) in combination with durvalumab and tremelimumab in unresectable hepatocellular carcinoma (ZENOBIA). American Society of Clinical Oncology; 2025.
35. Fontana E, Robert M, Falcon Gonzalez A, et al. Zanzalintinib (XL092) alone or in combination with atezolizumab in patients (pts) with refractory metastatic colorectal cancer (mCRC): Results from an expansion cohort of the phase 1 STELLAR-001 study. American Society of Clinical Oncology; 2025.
36. Kamba T, McDonald D. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. British journal of cancer. 2007;96(12):1788-1795. Doi: 10.1038/sj.bjc.6603813.
37. Pandey AK, Singhi EK, Arroyo JP, et al. Mechanisms of VEGF (vascular endothelial growth factor) inhibitor–associated hypertension and vascular disease. Hypertension. 2018;71(2):e1-e8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10271.
38. Marino M, Rosset F, Nervo A, et al. Cutaneous Adverse Events of Tyrosine Kinase Inhibitors in Endocrine Tumors: Clinical Features, Mechanisms, and Management Strategies. Biomedicines. 2025;13(12):3044. doi: 10.3390/biomedicines13123044.
39. Lankhorst S, Kappers MH, van Esch JH, et al. Mechanism of hypertension and proteinuria during angiogenesis inhibition: evolving role of endothelin-1. Journal of hypertension. 2013;31(3):444-454. doi:10.1097/HJH.0b013e32835c1d1b.
40. Torino F, Corsello SM, Longo R, et al. Hypothyroidism related to tyrosine kinase inhibitors: an emerging toxic effect of targeted therapy. Nature reviews Clinical oncology. 2009;6(4):219-228. doi:10.1038/nrclinonc.2009.4.
41. Kumar R, Crouthamel M, Rominger D, et al. Myelosuppression and kinase selectivity of multikinase angiogenesis inhibitors. British journal of cancer. 2009; 101(10):1717-1723. doi:10.1038/sj.bjc.6605366.
42. Roodhart JM, Langenberg MH, Witteveen E, et al. The molecular basis of class side effects due to treatment with inhibitors of the VEGF/VEGFR pathway. Current clinical pharmacology. 2008;3(2):132-143.
43. Srigadha VK, Prabhash K, Noronha V, et al. Cabozantinib: A narrative drug review. Cancer Research, Statistics, and Treatment. 2023;6(1):74-87.
44. Baxley A, Carter A, Pinheiro N, et al. Optimized Dosing of Regorafenib in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: A Practical Guide for Oncologists, Advanced Practice Providers, and Pharmacists. Journal of the Advanced Practitioner in Oncology. 2025:1. doi:10.6004/jadpro.2025.16.7.31.
45. U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. 2017.

AVAPRİTİNİB

Can CANGÜR [1]

MOLEKÜL (KISA BİLGİ - TANIMLAMA)

Avapritinib (ticari isimler: Ayvakit/Ayvakyt), Blueprint Medicines Corporation tarafından yapısal olarak akıllı ilaç tasarımı ile geliştirilmiş, küçük moleküllü bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Moleküler ağırlığı ~530 Dalton'dur. İlaç, KIT ve PDGFRA'nın "gatekeeper" mutasyonlarından (örn., T670I) kaçınacak şekilde optimize edilmiş, pirrolo[2,3-d]pirimidin temelli bir kimyasal çekirdeğe sahiptir. Farmasötik formülasyonu, propilen glikol içerebilir, bu da toksisite açısından dikkatli olunmasını gerektirir. İleri derecede karaciğer yetmezliğinde (Child-Pugh C) doz azaltımı gereklidir (GIST: 200 mg, AdvSM: 100 mg, ISM: 25 mg/gün). Güçlü CYP3A4 inhibitörleri (örn., ketokonazol) ve indükleyicileri (örn., rifampin) ile kesinlikle birlikte kullanılmamalıdır.

Etki Mekanizması:

Avapritinib, yüksek oranda seçici, güçlü bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Moleküler hedefi, platelet kaynaklı büyüme faktörü reseptör alfa (PDGFRA) ve KIT D816V mutant formudur. İlaç, PDGFRA D842 mutantlarını ve KIT ekzon 11, 11/17 ve 17 mutantlarını da hedefler. Bu spesifik mutasyonlar, reseptörlerin otofosforilasyonuna ve konstitutif (sürekli) aktivasyonuna yol açarak tümör ve mast hücresi proliferasyonuna katkıda bulunur. Avapritinib, onaylı kinaz inhibitörlerine direnç ile ilişkili olan KIT D816V ve PDGFRA D842V mutasyonlarının otofosforilasyonunu inhibe eder.

Mekanizma, **"tip I" inhibitör** sınıfının karakteristiğini taşır. Avapritinib, kinaz domaininin aktif («açık») konformasyonunu stabilize eden ve ATP'nin bağlanma bölgesine fiziksel erişimini engelleyen bir yapıya sahiptir. Bu, ATP ile rekabetçi inhibisyon anlamına gelir. Özellikle, PDGFRA D842V mutasyonu, aktivasyon döngüsünü (activation loop) sürekli aktif durumda kilitler ve bu durum, avapritinib'in yüksek afinite ile bağlanıp bu aktif konformasyonu «dondurması» için ideal bir ortam sağlar. Benzer şekilde, mastositozda yaygın olan KIT D816V mutasyonu da benzer bir konformasyonel değişikliğe neden olarak avapritinib'e duyarlı hale gelir.

Farmakodinamik çalışmalar, avapritinib'in **potent bir inhibitör** olduğunu göstermiştir. PDGFRA D842V ve KIT D816V mutasyonlarına karşı nanomolar düzeyde inhibitör konsantrasyonu (IC50) sergiler. Bu yüksek afinitesi, klinikte gözlenen hızlı ve derin terapötik yanıtların moleküler temelini oluşturur. İnhibisyon, aşağı akım sinyal kaskadlarını bloke eder:

1. **PI3K/AKT/mTOR yolağı:** Hücre hayatta kalımı ve proliferasyonunun inhibisyonu.
2. **RAS/MAPK yolağı:** Hücre büyümesi ve çoğalmasının durdurulması.
3. **JAK/STAT yolağı:** Özellikle mast hücrelerinde ve bazı GIST alt tiplerinde önemli olan immün ve inflamatuar sinyallemenin baskılanması.

Selektivite profili analizleri, avapritinib'in yabani tip (wild-type) KIT ve PDGFRA'ya kıyasla bu mutant

[1] Dr., Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, ccangur@yahoo.com, ORCID iD: 0009-0004-1400-0594

DOI: 10.37609/akya.4435.c21696

sonra: Trombosit <75.000/mm³ ise 2 haftada bir, 75-100.000/mm³ ise 4 haftada bir, >100.000/mm³ ise klinik gereklilik halinde izlem yapılır.
- **Klinik ve Nörolojik İzlem:** Her kontrolde yeni başlayan baş ağrısı, görme değişikliği, konfüzyon, hafıza şikayetleri, konuşma güçlüğü veya nöbet aktivitesi sorgulanmalıdır.
- **Fizik Muayene:** Periorbital ve periferik ödem, yeni cilt lezyonları, kanama bulguları (petesi, ekimoz) açısından değerlendirilmelidir.
- **Laboratuvar İzlemi:** Karaciğer fonksiyon testleri ve kreatinin düzeyi ilk yılda 3 ayda bir, sonrasında gerektikçe takip edilmelidir.

- **Doz Modifikasyonu Algoritması:**
  - **Temel Doz Azaltma Şeması:**
    - **GIST:** 300 mg → 200 mg → 100 mg. 100 mg'ı tolere edemeyen hastada kalıcı kesilme.
    - **AdvSM:** 200 mg → 100 mg → 50 mg → 25 mg. 25 mg'ı tolere edemeyen hastada kalıcı kesilme.
  - **Spesifik Toksisitelere Yaklaşım:**
    - **Kognitif Etki (Grade 1):** Aynı dozda devam VEYA doz azalt VEYA semptom düzelene kadar kes, sonra aynı/düşük dozla devam.
    - **Kognitif Etki (Grade 2-3):** İlacı kes. Semptomlar grade 1 veya bazal seviyeye dönene kadar bekleyin. Sonra bir alt doz seviyesiyle veya aynı dozda (dikkatli) devam edin.
    - **Kognitif Etki (Grade 4):** İlaca kalıcı olarak son verin.
    - **İntrakraniyal Kanama (Herhangi Grade):** İlaca kalıcı olarak son verin. Acil nörolojik/nöroşirürjik değerlendirme yapın.
    - **Trombositopeni (AdvSM, trombosit <50.000/mm³):** İlacı kes. Trombositler ≥50.000/mm³ olana kadar bekleyin. Sonra bir alt doz seviyesiyle devam edin.
    - **Diğer Grade 3-4 Toksisiteler:** İlacı kes. Toksisite ≤ grade 2 seviyesine düşünce, klinik değerlendirmeye göre aynı veya bir alt dozla devam edin.
- **Destekleyici Tedavi ve Önlemler:**
  - **Ödem Yönetimi:** Tuz kısıtlaması, bacak elevasyonu. Şiddetli veya semptomatik periorbital/faringeal ödemde kısa süreli diüretik (furosemid) ve doz azaltımı düşünülmelidir.
  - **Bulantı/Kusma Profilaksisi:** Orta emetik risk nedeniyle, tedavi başlangıcında 5-HT3 reseptör antagonisti (örn., ondansetron 8 mg oral, infüzyondan 30 dk önce) önerilir.
  - **Fotosensitiviteden Korunma:** Hastalar, tedavi süresince ve sonrasında 1 hafta boyunca doğrudan güneş ışığından kaçınmalı, geniş spektrumlu (UVA/UVB) SPF 50+ güneş kremi ve koruyucu giysi kullanmalıdır.
  - **Ciddi Trombositopeni Yönetimi:** Trombosit <25.000-30.000/mm³ ve/veya aktif kanama varlığında: İlaç kesilir, trombosit transfüzyonu yapılır, trombopoetin reseptör agonisti (romiplostim/eltrombopag) başlanabilir. Travmalardan kaçınılması, yumuşak diş fırçası kullanımı önerilir.
  - **İlaç Etkileşimleri: Güçlü CYP3A4 inhibitörleri** (ketokonazol, klaritromisin) ve indükleyicileri (rifampin, karbamazepin) ile eşzamanlı kullanımdan kesinlikle kaçınılmalıdır. Orta dereceli inhibitörlerle (flukonazol, verapamil) kullanım zorunlu ise doz azaltımı gerekir (GIST: 100 mg, AdvSM: 50 mg).

KAYNAKLAR

1. Ayvakit (avapritinib) [prescribing information]. Cambridge, MA: Blueprint Medicines Corporation; November 2024.
2. Ayvakit (avapritinib) [product monograph]. Toronto, Ontario, Canada: Medison Pharma Canada Inc; September 2024.
3. DeAngelo DJ, Radia DH, George TI, et al. Safety and efficacy of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: the phase 1 EXPLORER trial. Nat Med. 2021;27(12):2183-2191.
4. Dhillon S. Avapritinib: First approval. Drugs. 2020;80(4):433-439.
5. Farag S, Smith MJ, Fotiadis N, Constantinidou A, Jones RL. Revolutions in treatment options in gastrointestinal stromal tumours (GISTs): the latest updates. Curr Treat Options Oncol. 2020;21(7):55.
6. García Caride S, Marquina G, Díaz Valle D. Presepetal cellulitis, intraocular inflammatory reaction and corneal persistent epithelial defect as side effects of avapritinib. Anticancer Drugs. 2021;32(10):1127-1130.
7. Gilreath JA, Tchertanov L, Deininger MW. Novel approaches to treating advanced systemic mastocytosis. Clin Pharmacol. 2019;11:77-92.
8. Giraud EL, de Lijster B, Krens SD, Desar IME, Boerrigter E, van Erp NP. Dose recommendations for anticancer drugs in patients with renal or hepatic impairment: an update. Lancet Oncol. 2023;24(6):e229.
9. Gotlib J, Reiter A, Radia DH, et al. Efficacy and safety of avapritinib in advanced systemic mastocytosis: interim analysis of the phase 2 PATHFINDER trial. Nat Med. 2021;27(12):2192-2199.
10. Heinrich MC, Jones RL, von Mehren M, et al. Avapritinib in advanced PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal

tumour (NAVIGATOR): a multicentre, open-label, phase 1 trial. Lancet Oncol. 2020;21(7):935-946.
11. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, et al. Antiemetics: ASCO guideline update. J Clin Oncol. 2020;38(24):2782-2797.
12. Hodson L, Ovesen J, Couch J, et al; US Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health. Managing hazardous drug exposures: information for healthcare settings, 2023.
13. Hwang JP, Feld JJ, Hammond SP, et al. Hepatitis B virus screening and management for patients with cancer prior to therapy: ASCO provisional clinical opinion update. J Clin Oncol. 2020;38(31):3698-3715.
14. Martin-Broto J, Moura DS. New drugs in gastrointestinal stromal tumors. Curr Opin Oncol. Published online May 20, 2020.
15. Mohammed TO, Malik S, Hassan S, Solomon Z, Choi JN. Palpable purpuric eruption mimicking vasculitis following avapritinib. JAAD Case Rep. 2022;22:89-92.
16. 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.
17. Padilla B, Shields AL, Taylor F, et al. Psychometric evaluation of the Indolent Systemic Mastocytosis Symptom Assessment Form (ISM-SAF) in a phase 2 clinical study. Orphanet J Rare Dis. 2021;16(1):434.
18. United States Pharmacopeia. <800> Hazardous Drugs—Handling in Healthcare Settings. In: USP-NF. United States Pharmacopeia; July 1, 2020.
19. UpToDate. Avapritinib: Drug information. Topic 126556 Version 127.0.

PIROTINIB (PYROTINIB)

Engin ÇEŞMECİ [1]

GİRİŞ

ER2 biyolojisi ve oral tirozin kinaz inhibitörü ihtiyacı HER2 pozitif meme kanseri, ERBB2 gen amplifikasyonu veya HER2 protein aşırı ekspresyonu ile karakterize biyolojik olarak agresif bir alt tiptir. Trastuzumabın klinik kullanıma girmesi HER2 pozitif hastalıkta sağkalım sonuçlarını dramatik biçimde iyileştirmiştir; ancak primer veya kazanılmış direnç, santral sinir sistemi nüksleri, heterojen HER2 ekspresyonu ve önceki anti-HER2 tedaviler sonrasında devam eden hastalık kontrolü ihtiyacı yeni moleküllerin geliştirilmesini zorunlu kılmıştır.[16] Monoklonal antikorlar reseptörün ekstrasellüler bölgesini hedeflerken, küçük molekül tirozin kinaz inhibitörleri hücre içi kinaz alanını baskılayarak reseptör sinyalini farklı bir düzeyde keser. Bu farmakolojik fark, özellikle beyin metastazları ve trastuzumab sonrası direnç durumlarında önem kazanmıştır.(1,2,10)

İlk kuşak HER2 TKİ olan lapatinib, EGFR/HER2 hedefli reversibl bir inhibitör olarak klinik pratiğe girmiştir. Bununla birlikte reversibl bağlanma, sınırlı hedef spektrumu, direnç gelişimi ve bazı klinik senaryolarda yetersiz intrakraniyal etkinlik gibi nedenlerle daha güçlü ve daha kalıcı pan-ErbB inhibisyonu sağlayan ajanlara ihtiyaç duyulmuştur. Pirotinib bu ihtiyaca yanıt olarak geliştirilen, EGFR/HER1, HER2 ve HER4 reseptörlerinin tirozin kinaz alanına irreversibl bağlanan oral bir moleküldür.(1-3)

Molekül geliştirme rasyoneli ve regülasyon geçmişi

Pirotinibin geliştirilme sürecinde temel hedef, HER2 bağımlı tümör hücrelerinde güçlü reseptör fosforilasyon baskısı oluştururken oral biyoyararlanımı, farmakokinetik sürekliliği ve kabul edilebilir güvenlilik profilini korumaktı. Preklinik çalışmalar, molekülün HER2 aşırı ekspresyonu gösteren hücre hatlarında ve ksenograft modellerinde belirgin antitümöral aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir.[17,18] Faz I çalışmalarda doz artışı ile farmakokinetik maruziyetin arttığı, 400 mg/gün dozun önerilen klinik doz olarak kabul edildiği ve doz sınırlayıcı toksisitenin özellikle yüksek dozlarda diyare olduğu bildirilmiştir.(19)

Pirotinib klinik geliştirme programının büyük bölümü Çin merkezli yürütülmüştür.(1,6) İlaç, HER2 pozitif ileri veya metastatik meme kanserinde kapesitabin ile kombinasyon halinde önce koşullu, daha sonra doğrulayıcı faz III verilerle daha güçlü biçimde desteklenen bir düzenleyici konum kazanmıştır. Uluslararası pratik açısından önemli nokta, pirotinibin Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylı olmaması ve verilerin ağırlıklı olarak Asya popülasyonlarından gelmesidir.(20) Bu nedenle molekülün küresel tedavi algoritmalarındaki yeri, bölgesel erişim, karşılaştırıcı tedavilerin bulunabilirliği, maliyet ve yeni nesil antikor-ilaç konjugatlarının yaygınlığına göre değişebilmektedir.(8)

[1] Uzm. Dr. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji BD., dr.engin.cesmeci@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-2158-9075

DOI: 10.37609/akya.4435.c21697

İkincisi, pirotinibin T-DM1, trastuzumab deruksteкan, tucatinib ve pertuzumab içeren güncel tedavi dizilimleri içindeki optimal sırası net değildir. Üçüncüsü, HER2 amplifikasyonu, HER2 mutasyon tipi, eşlik eden PI3K/AKT yolak değişiklikleri, beyin metastazı biyolojisi ve daha önceki anti-HER2 tedavi duyarlılığı gibi faktörlerin pirotinib yanıtını nasıl etkilediği daha ayrıntılı biyobelirteç çalışmalarına ihtiyaç duymaktadır.[37]

Toksisite yönetimi açısından en önemli araştırma alanı, diyare profilaksisinin kişiselleştirilmesidir. Tüm hastalara primer loperamid profilaksisi mi, risk temelli profilaksi mi, doz eskalasyon stratejisi mi, yoksa loperamid dışı kombinasyon profilaksileri mi daha uygundur sorusu hâlen tam yanıtlanmamıştır. Ayrıca yaşlı, hipoalbüminemik, karaciğer fonksiyon bozukluğu olan veya çoklu ilaç kullanan hastalarda güvenli doz ve takip algoritmaları için gerçek yaşam verisine ihtiyaç vardır.

Son olarak, pirotinibin CNS metastazları üzerindeki etkisini daha iyi anlamak için intrakraniyal yanıt süresi, leptomeningeal hastalık, radyoterapi ile sıralama ve beyin metastazı olan hastalarda yaşam kalitesi gibi sonlanımların prospektif biçimde değerlendirilmesi önemlidir. Bu alan, pirotinibin uluslararası HER2 tedavi spektrumunda farklılaşabileceği en kritik klinik boşluklardan biridir.

SONUÇ

Pirotinib, HER1/HER2/HER4 hedefli irreversibl oral pan-ErbB tirozin kinaz inhibitörü olarak HER2 pozitif metastatik meme kanseri tedavisinde güçlü klinik kanıtlar üretmiş bir moleküldür. Lapatinib-kapesitabin kombinasyonuna karşı üstün PFS ve ORR verileri, trastuzumab sonrası hastalıkta rasyonel kullanım alanı yaratmıştır. Birinci basamak, neoadjuvan, beyin metastazı ve HER2 değişiklikli meme dışı tümörlerde elde edilen veriler molekülün biyolojik kapsamını genişletmektedir. Ancak bu genişleme, kanıt düzeyi, hasta seçimi ve güncel tedavi dizilimi açısından dikkatli yorumlanmalıdır.

Pirotinibin en önemli klinik sınırlılığı diyaredir; buna rağmen diyare erken tanınır, proaktif yönetilir ve loperamid temelli protokoller uygulanırsa çoğu hastada tedavi devamlılığı sağlanabilir. Hematolojik, hepatik, dermatolojik ve kardiyak toksisiteler sistematik tarama ve takip ile yönetilebilir. CYP3A4 üzerinden belirgin ilaç etkileşimi potansiyeli, özellikle polifarmasi ve komorbidite taşıyan hastalarda tedavi öncesi ilaç uzlaşısını zorunlu kılar. Bu yönleriyle pirotinib, yalnızca etkin bir anti-HER2 ajan değil; aynı zamanda başarılı kullanım için iyi yapılandırılmış hasta eğitimi, toksisite yönetimi ve multidisipliner takip gerektiren kompleks bir oral onkolojik tedavidir.

KAYNAKLAR

1. Xu B, Yan M, Ma F, et al. Pyrotinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer (PHOEBE): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2021; 22: 351–360.
2. Li X, Yang C, Wan H, et al. Discovery and development of pyrotinib: A novel irreversible EGFR/HER2 dual tyrosine kinase inhibitor with favorable safety profiles for the treatment of breast cancer. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2017; 110: 51–61.
3. Blair HA. Pyrotinib: First Global Approval. *Drugs* 2018; 78: 1751–1755.
4. Ma F, Li Q, Chen S, et al. Phase I Study and Biomarker Analysis of Pyrotinib, a Novel Irreversible Pan-ErbB Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Metastatic Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35: 3105–3112.
5. Hu W, Li N. Pyrotinib for HER2-positive metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Epub ahead of print 16 March 2022. DOI: 10.37766/inplasy2022.3.0076.
6. Ma F, Ouyang Q, Li W, et al. Pyrotinib or Lapatinib Combined With Capecitabine in HER2–Positive Metastatic Breast Cancer With Prior Taxanes, Anthracyclines, and/or Trastuzumab: A Randomized, Phase II Study. *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37: 2610–2619.
7. Yuan Y, Liu X, Cai Y, et al. Pyrotinib versus lapatinib therapy for HER2 positive metastatic breast cancer patients after first-line treatment failure: A meta-analysis and systematic review. *PLoS ONE* ; 18. Epub ahead of print 5 January 2023. DOI: 10.1371/journal.pone.0279775.
8. Ma F, Yan M, Li W, et al. Pyrotinib versus placebo in combination with trastuzumab and docetaxel as first line treatment in patients with HER2 positive metastatic breast cancer (PHILA): randomised, double blind, multicentre, phase 3 trial. *BMJ* ; 383. Epub ahead of print 31 October 2023. DOI: 10.1136/bmj-2023-076065.
9. Ma F, Yan M, Li W. Long-term survival results from the randomized phase 3 PHILA trial. *BMJ.*
10. Yan M, Ouyang Q, Sun T, et al. Pyrotinib plus capecitabine for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases (PERMEATE): a multicentre, single-arm, two-cohort, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 2022; 23: 353–361.
11. Wu J, Jiang Z, Liu Z, et al. Neoadjuvant pyrotinib, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive breast cancer (PHEDRA): a double-blind, randomized phase 3 trial. *BMC Medicine* 2022; 20: 498–498.
12. Li Q, Guan X, Chen S, et al. Safety, Efficacy, and Biomarker Analysis of Pyrotinib in Combination with Capecitabine in

HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Patients: A Phase I Clinical Trial. *Clinical Cancer Research* 2019; 25: 5212–5220.
13. Wang C, Lin Y, Zhou Y, et al. Abstract P1-12-03: Antidiarrheal prophylaxis with loperamide for patients with lymph node-negative (N0) or micrometastatic (N1mi), HER2-positive breast cancer who received adjuvant pyrotinib plus nab-paclitaxel: a randomized sub-study of PHAEDRA. *Cancer Research* ; 83. Epub ahead of print 1 March 2023. DOI: 10.1158/1538-7445.sabcs22-p1-12-03.
14. Wen H, Liu Y, Xu D, et al. Population pharmacokinetic modeling of pyrotinib in patients with HER2-positive advanced or metastatic breast cancer. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2021; 159: 105729–105729.
15. Liu Y, Zhang Q, Lu C, et al. Multiple Administrations of Itraconazole Increase Plasma Exposure to Pyrotinib in Chinese Healthy Adults. *Drug Design Development and Therapy* 2021; 2485–2493.
16. Awada G, Gombos A, Aftimos P, et al. Emerging drugs targeting human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) in the treatment of breast cancer. *Expert Opinion on Emerging Drugs* 2016; 21: 91–101.
17. Spector NL, Xia W, El-Hariry I, et al. HER2 therapy. Small molecule HER-2 tyrosine kinase inhibitors. *Breast Cancer Research* ; 9. Epub ahead of print 2 March 2007. DOI: 10.1186/bcr1652.
18. Kulukian A, Lee P, Taylor J, et al. Preclinical Activity of HER2-Selective Tyrosine Kinase Inhibitor Tucatinib as a Single Agent or in Combination with Trastuzumab or Docetaxel in Solid Tumor Models. *Molecular Cancer Therapeutics* 2020; 19: 976–987.
19. Chen F, Wen J, Kang M, et al. Incidence and management of pyrotinib-associated diarrhea in HER2-positive advanced breast cancer patients. *Annals of Palliative Medicine* 2022; 11: 210–216.
20. Zhang Q, He P, Tian T, et al. Real-world efficacy and safety of pyrotinib in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: A prospective real-world study. *Frontiers in Pharmacology* ; 14. Epub ahead of print 21 March 2023. DOI: 10.3389/fphar.2023.1100556.
21. Gao X, Guo X, Yuan W, et al. Pyrotinib induces cell death in HER2-positive breast cancer via triggering HSP90-dependent HER2 degradation and ROS/HSF-1-dependent oxidative DNA damage. *Cell Stress and Chaperones* 2024; 29: 777–791.
22. Ren W, Liu J, Zhao R, et al. Pyrotinib promotes the antitumor effect of T-DM1 by increasing drug endocytosis in HER2-positive breast cancer. *Scientific Reports* 2025; 15: 18625–18625.
23. Cai M, Dou T, Tang L, et al. Effects of rifampicin on antineoplastic drug pyrotinib maleate pharmacokinetics in healthy subjects. *Investigational New Drugs* 2022; 40: 756–761.
24. Saleem N, Rehman Q, Khan AQ, et al. Pyrotinib: A promising Tyrosine Kinase Inhibitor for treating Breast Cancer. *Molecular Medicine Communications* 2024; 4: 43–57.
25. Wu Z, Wang J, You F-M, et al. The role of irreversible pan-HER tyrosine kinase inhibitors in the treatment of HER2-Positive metastatic breast cancer. *Frontiers in Pharmacology* ; 14. Epub ahead of print 2 March 2023. DOI: 10.3389/fphar.2023.1142087.
26. Xu B, Yan M, Ma F, et al. Pyrotinib or lapatinib plus capecitabine for HER2+ metastatic breast cancer (PHOEBE): A randomized phase III trial. *Journal of Clinical Oncology* 2020; 38: 1003–1003.
27. Song Z, Li Y, Chen S, et al. Efficacy and safety of pyrotinib in advanced lung adenocarcinoma with HER2 mutations: a multicenter, single-arm, phase II trial. *BMC Medicine* 2022; 20: 42–42.
28. Liu SM, Tu H, Wei X, et al. First-line pyrotinib in advanced HER2-mutant non-small-cell lung cancer: a patient-centric phase 2 trial. *Nature Medicine* 2023; 29: 2079–2086.
29. Zhou H, Lv M, Li W, et al. Efficacy and safety of pyrotinib in patients with previously treated HER2-positive non-breast solid tumors: a phase 2, open-label basket trial. *The Oncologist* ; 30. Epub ahead of print 4 October 2025. DOI: 10.1093/oncolo/oyaf341.
30. Li S, Bao J, Li X, et al. Multicenter phase I dose escalation and expansion study of pyrotinib in combination with camrelizumab and chemotherapy as first-line treatment for HER2-positive advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma. *EClinicalMedicine* 2023; 66: 102314–102314.
31. Chai Y, Jiang M, Wang Y, et al. Protocol for pyrotinib cardiac safety in patients with HER2-positive early or locally advanced breast cancer–The EARLY-MYO-BC study. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 2023; 10: 1021937–1021937.
32. Yang B, Wu J, Liu Z, et al. Abstract P5-18-06: Proactive diarrhea management improved tolerability of pyrotinib in combination with trastuzumab and docetaxel in patients with HER2+ early or locally advanced breast cancer: Exploratory analysis from randomized, double-blind, phase 3 PHEDRA study. *Cancer Research* ; 82. Epub ahead of print 15 February 2022. DOI: 10.1158/1538-7445.sabcs21-p5-18-06.
33. Lin Y, Lin M, Zhang J, et al. Real-World Data of Pyrotinib-Based Therapy in Metastatic HER2-Positive Breast Cancer: Promising Efficacy in Lapatinib-Treated Patients and in Brain Metastasis. *Cancer Research and Treatment.* Epub ahead of print 24 April 2020. DOI: 10.4143/crt.2019.633.
34. Lai J, Zhuo X, Yin K, et al. Potential mechanism of pyrotinib-induced diarrhea was explored by gut microbiome and ileum metabolomics. *Anti-Cancer Drugs* 2022; 34: 747–762.
35. Scheithauer W, Blum JL. Coming to grips with hand-foot syndrome. Insights from clinical trials evaluating capecitabine. *PubMed* 2004; 18: 1161.
36. Guan X, Ma F, Li Q, et al. Survival benefit and biomarker analysis of pyrotinib or pyrotinib plus capecitabine for patients with HER2-positive metastatic breast cancer: a pooled analysis of two phase I studies. *Biomarker Research* ; 11. Epub ahead of print 20 February 2023. DOI: 10.1186/s40364-023-00453-0.
37. Knight ZA, Shokat KM. Chemically targeting the PI3K family. *Biochemical Society Transactions* 2007; 35: 245–249.

ANLOTİNİB

İrem TURGUT YEĞEN [1]

MOLEKÜL

Kimyasal Yapı

Anlotinib, farmasötik kimya literatüründe sıklıkla **AL3818** koduyla tanımlanan, oral biyoyararlanımı yüksek, sentetik bir küçük moleküldür. İlaç, klinik formülasyonlarda stabilitesini ve çözünürlüğünü artırmak amacıyla genellikle hidroklorür tuzu (**Anlotinib Dihidroklorür**) formunda hazırlanır.

- **IUPAC Adı:** 1-[[(4-fluoro-2-methyl-1H-indol-5-yl)oxy]-6-methoxyquinolin-7- yl]oxymethyl]cyclopropan-1-amine
- **Moleküler Formül:**
  - Serbest Baz: C23H22FN3O3
  - Tuz Formu (Dihidroklorür): C23H22FN3O3. 2HCl
- **Moleküler Ağırlık:**
  - Serbest Baz: ~407.44 g/mol
  - Tuz Formu: ~480.36 g/mol
- **CAS Numarası:** 1058156-90-3 (baz), 1360460-82-7 (HCl tuzu).(13)

Yapısal Analiz ve Farmakofor Özellikler:

Anlotinib molekülü, biyolojik aktivitesini belirleyen üç ana yapısal bileşenden oluşur:

1. **Kinolin İskeleti:** Birçok tirozin kinaz inhibitöründe (örneğin lenvatinib, cabozantinib) bulunan merkezi yapı taşıdır. Kinazın ATP bağlanma cebindeki "menteşe" (hinge) bölgesiyle kritik hidrojen bağları kurarak enzimatik aktiviteyi bloke eder.
2. **İndol Grubu:** Kinolin halkasına bir oksijen köprüsü ile bağlı olan florlu ve metilli indol grubu (4-fluoro-2-methyl-1H-indol-5-yl), molekülün hedef reseptörlerin hidrofobik ceplerine yüksek afinite ile yerleşmesini sağlar. Flor atomunun varlığı, metabolik stabiliteyi artırırken lipofilisiteyi modüle eder.
3. **Siklopropan-amin Yan Zinciri:** Kinolin halkasının 7. pozisyonuna bağlı olan bu grup, molekülün çözünürlüğüne katkıda bulunur ve kinaz cebinin dış kısmıyla etkileşime girerek seçiciliği artırır. (13)

Farmakokinetik

Anlotinibin farmakokinetik özellikleri, klinik kullanımda tercih edilen dozaj rejiminin temelini oluşturur.

- **Emilim (Absorpsiyon):** Oral uygulamayı takiben anlotinib sindirim sisteminden hızla emilir. Maksimum plazma konsantrasyonuna (Cmax) ulaşma süresi (Tmax) genellikle 4-11 saat arasındadır.
- **Dağılım:** Yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanır. Geniş bir dağılım hacmine sahip olması, dokulara ve tümör mikroçevresine iyi penetre olduğunu gösterir.
- **Metabolizma:** Anlotinib, karaciğerde sitokrom P450 enzim sistemi, özellikle **CYP3A4** ve daha az oranda CYP2D6 tarafından metabolize edilir.

[1] Dr., Selçuk Üniversitesi Tıbbi Onkoloji, driremturgut@gmail.com, ORCID iD: 0009-0002-3352-6802

DOI: 10.37609/akya.4435.c21698

KAYNAKLAR

1. Anlotinib: A Novel Targeted Drug for Bone and Soft Tissue Sarcoma - PMC - NIH, erişim tarihi Ocak 26, 2026,
2. Anlotinib: A Novel Targeted Drug for Bone and Soft Tissue Sarcoma - Frontiers, erişim tarihi Ocak 26, 2026,
3. Third-line treatment: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III ALTER-0303 study—Efficacy and safety of anlotinib treatment in patients with refractory advanced NSCLC. | Journal of Clinical Oncology - ASCO Publications, erişim tarihi Ocak 26, 2026,
4. Effect of anlotinib in advanced small cell lung cancer (SCLC) patients relapsed within three months after second-line treatment: A subgroup analysis from a randomized, double-blind phase II trial (ALTER 1202). - ASCO, erişim tarihi Ocak 26, 2026,
5. First-Line Anlotinib Treatment for Soft-Tissue Sarcoma in Chemotherapy-Ineligible Patients: An Open-Label, Single-Arm, Phase 2 Clinical Trial - AACR Journals, erişim tarihi Ocak 26, 2026,
6. Anlotinib Plus Epirubicin Elicits PFS Benefit in Advanced Soft Tissue Sarcoma | OncLive, erişim tarihi Ocak 26, 2026
7. Research Progress on Mechanism and Management of Adverse Drug Reactions of Anlotinib, erişim tarihi Ocak 26, 2026,
8. Anlotinib for previously treated advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma: A double-blind randomized phase 2 trial - PubMed Central, erişim tarihi Ocak 26, 2026,
9. Anlotinib treatment in locally advanced or metastatic medullary thyroid carcinoma: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase IIB trial. - ASCO Publications, erişim tarihi Ocak 26, 2026,
10. Anlotinib versus bevacizumab added to standard first-line chemotherapy among patients with RAS/BRAF wild-type, unresectable metastatic colorectal cancer: A multicenter, prospective, randomised, phase 3 clinical trial (ANCHOR trial). - ASCO Publications, erişim tarihi Ocak 26, 2026,
11. Efficacy and safety of anlotinib hydrochloride combined with nivolumab in the treatment of advanced upper gastrointestinal tumor as second-line or later-line therapy: The results of gastric cancer cohort. - ASCO Publications, erişim tarihi Ocak 26, 2026,
12. Management of anlotinib-related adverse events in patients with advanced non-small cell lung cancer: Experiences in ALTER-0303 - PubMed, erişim tarihi Ocak 26, 2026,
13. Catequentinib - Wikipedia, erişim tarihi Ocak 26, 2026,
14. Anlotinib (AL3818) Dihydrochloride | VEGFR2 Inhibitor | CAS 1360460-82-7 | Selleck Chemicals, erişim tarihi Ocak 26, 2026,
15. Research Progress on Mechanism and Management of Adverse Drug Reactions of Anlotinib, erişim tarihi Ocak 26, 2026,
16. Anlotinib as a molecular targeted therapy for tumors - PMC - PubMed Central, erişim tarihi Ocak 26, 2026,
17. Anlotinib in Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Carcinoma: A Randomized, Double-Blind Phase IIB Trial - AACR Journals, erişim tarihi Ocak 26, 2026,
18. Anlotinib in cancer therapy: mechanisms of action, clinical applications, and future perspectives | Request PDF - ResearchGate, erişim tarihi Ocak 26, 2026
19. Nivolumab plus anlotinib hydrochloride in advanced gastric adenocarcinoma and esophageal squamous cell carcinoma: the phase II OASIS trial - ResearchGate, erişim tarihi Ocak 26, 2026,
20. Nivolumab plus anlotinib hydrochloride in advanced gastric adenocarcinoma and esophageal squamous cell carcinoma: the phase II OASIS trial - PubMed, erişim tarihi Ocak 26, 2026,
21. China National Medical Products Administration approval summary: anlotinib for the treatment of advanced non-small cell lung cancer after two lines of chemotherapy - PMC - PubMed Central, erişim tarihi Ocak 26, 2026,
22. Anlotinib Extends Time to Brain Progression in Patients with Advanced NSCLC | Targeted Oncology - Immunotherapy, Biomarkers, and Cancer Pathways, erişim tarihi Ocak 26, 2026,
23. Anlotinib for patients with small cell lung cancer and baseline liver metastases: A post hoc analysis of the ALTER 1202 trial - PubMed Central, erişim tarihi Ocak 26, 2026,
24. Effect of prior thoracic radiotherapy on prognosis in relapsed small cell lung cancer patients treated with anlotinib: a subgroup analysis of the ALTER 1202 trial, erişim tarihi Ocak 26, 2026,
25. The real-world clinical outcomes and treatment patterns of patients with unresectable locally advanced or metastatic soft tissue sarcoma treated with anlotinib in the post-ALTER0203 trial era - PMC - NIH, erişim tarihi Ocak 26, 2026,
26. Anlotinib in combination with epirubicin followed by maintenance anlotinib versus placebo plus epirubicin as first-line treatment for advanced soft tissue sarcoma (STS): A randomized, double-blind, parallel-controlled, phase III study. | Journal of Clinical Oncology - ASCO Publications, erişim tarihi Ocak 26, 2026,
27. Anlotinib in patients with medullary thyroid carcinoma with negative prognostic factors: A sub-analysis based on the ALTER01031 study - NIH, erişim tarihi Ocak 26, 2026,
28. Anlotinib Noninferior to Bevacizumab in Frontline RAS/BRAF Wild-Type mCRC | Targeted Oncology - Immunotherapy, Biomarkers, and Cancer Pathways, erişim tarihi Ocak 26, 2026

ENASİDENİB

Altay ALİYEV [1]

MOLEKÜL

Enasidenib (AG-221), mutant izositrat dehidrojenaz-2'yi (mIDH2; öncelikle R140 ve R172 varyantları) hedefleyen oral bir küçük molekül inhibitörüdür. Klinik kullanımı, IDH2 mutasyonu olduğu doğrulanmış AML'li erişkinlerde biyomarkr kılavuzlu tedavi yaklaşımına dayanmaktadır ve standart doz 100 mg/gündür. Sitotoksik kemoterapilerden farklı olarak, birincil etkisi hücreyi doğrudan "öldürmek" değil, mIDH2 ile ilişkili metabolik/epigenetik bozukluğu düzelterek farklılaşma yolunu geri kazanmaktır. Bu nedenle, enasidenib sadece bir reçete olarak değil, düzenli izleme, potansiyel komplikasyonların erken tespiti ve zamanında müdahaleyi içeren bir tedavi süreci olarak düşünülmelidir. Klinik uygulamada başarı, hem doğru hasta seçimine hem de doğru takip organizasyonuna bağlıdır (2,3,5).

Eşzamanlı ilaç alan hastalarda, potansiyel ilaç etkileşimleri ve organ fonksiyonları (özellikle karaciğer ve böbrek) klinik olarak değerlendirilmelidir. Bu, tedavinin sürdürülebilirliğini artırır ve beklenmedik toksisite riskini azaltır (7).

ETKİ MEKANİZMASI

Sorun: mIDH2, α-ketoglutaratı (α-KG) 2-HG'ye dönüştüren neomorfik aktivite kazanır. 2-HG'nin birikmesi, α-KG'ye bağımlı enzimleri inhibe ederek epigenetik düzenlemeyi bozar ve blastlarda farklılaşmanın durmasına sebep olur. Bu mekanizma, DNA/histon metilasyon dengesinin değişmesiyle olgunlaşma programını baskılar; sonuç olarak, blastlar olgun hücrelere farklılaşmakta zorlanır ve hastalık biyolojisi "olgunlaşma engeli" ile devam eder. Başka bir deyişle, sorun sadece "hücre sayısı" değildir; hücrenin olgunlaşma programının kilitlenmesidir (3,4,8).

Müdahale:

Enasidenib, mIDH2'yi inhibe eder → 2-HG azalır → epigenetik baskılama gevşer (3).

Epigenetik baskılanmanın gevşemesi, blastların olgunlaşmaya doğru ilerlemesini kolaylaştırır; bu nedenle, klinik yanıt genellikle kademeli olur ve birkaç döngü boyunca belirgin hale gelebilir. Bu noktada, tedaviye yanıtı yor umlamak, klasik kemoterapi deneyiminden farklı bir bakış açısı gerektirir: erken aşamalarda "hızlı bir düşüş" beklemek yerine, stabilizasyon ve kademeli bir iyileşme eğilimi daha anlamlı olabilir (3).

Hasta örneklerinde, 2-HG'deki azalma, blast sayısındaki azalma ve olgun miyeloid hücrelerin yüzdesindeki artışla ilişkilendirilmiştir. Bu ilişki, farmakodinamik etkinin klinik karşılığıdır; değerlendirme, tek bir değerden ziyade klinik seyir ve eğilimlere dayandırılmalıdır. Bu, gerçek yanıtın yakalanmasını sağlar ve gereksiz tedavi değişikliklerini önler (2,3).

Sonuç: Lösemi hücreleri çoğunlukla "ölmek" yerine olgunlaşmaya zorlanır; bu nedenle, klinik yanıt klasik sitotoksik kemoterapiden farklı bir model gösterebilir (genellikle aplazi olmaksızın hematolojik iyi-

[1] Uzm. Dr., Liv Bona Dea Hospital Baku, Onkoloji Bölümü, draltayaliyev@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-2024-7751

DOI: 10.37609/akya.4435.c21699

2) Laboratuvar izleme: Tam kan sayımı (TKS) (lökositoz/sitopeni), böbrek fonksiyonu ve elektrolitler (TLS riski), karaciğer testleri ve bilirubin.
3) Klinik bağlam değerlendirmesi: Enfeksiyon, hastalık ilerlemesi ve FS gibi durumların birbirine benzeyebileceği göz önüne alındığında, kararlar "tek bir bulguya değil, bütün resme" dayandırılmalıdır.

Bu yapılandırılmış izleme, tedavinin ilk döngülerinde özellikle yoğundur, çünkü yanıtın kademeli doğası ve FS gibi sınıfa özgü risklerin yönetimi, erken aşamalarda sistematik takipten en fazla fayda sağlar. Şüpheli FS durumunda temel ilke gecikmeyi önlemektir. Solunum ve hemodinamik izleme ile birlikte destekleyici tedaviler (oksijen, sıvı dengesi yönetimi, gerektiğinde diürez, görüntüleme ve yoğun bakım için yakın izleme) planlanırken, sistemik kortikosteroidler gecikmeden başlatılmalıdır. Burada kritik nokta, FS'nin enfeksiyon veya ilerleme ile karıştırılabilmesidir; klinik şüphe ortaya çıktığında, "kesin kanıt beklemek" yerine hızlı bir klinik yaklaşım benimsenmelidir. Klinik iyileşme sağlandıktan sonra, steroidlerin ani olarak kesilmesi yerine kademeli olarak azaltılması nüksü azaltmaya yardımcı olabilir (1).

Steroid tedavisine rağmen, şiddetli pulmoner bulgular (artmış oksijen ihtiyacı, önemli infiltratlar/efüzyonlar) veya böbrek fonksiyon bozukluğu devam ederse, enasidenib tedavisi geçici olarak askıya alınmalı ve stabilizasyonun ardından yeniden başlatılmalıdır. Bu geçici kesinti yaklaşımı, hastanın güvenliğini sağlarken tedavinin tamamen kesilmeden devam etmesini sağlar. FS'nin hiperlökositoz ile veya hiperlökositoz olmadan ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır; tedavi kararları sadece lökosit sayısına dayandırılmamalıdır. Hiperlökositoz geliştiğinde, klinik ihtiyaca göre sitoredüksiyon stratejileri ve daha sık TKS izlemesi uygulanır; amaç, semptomların kontrolü ve komplikasyonların önlenmesidir (1,7).

Yüksek bilirubin düzeyleri, laboratuvar yönetiminde özellikle dikkat edilmesi gereken bir konudur. Bilirubin yükselmesi, transaminazlarda önemli bir artış olmadan sıklıkla gözlemlenebilir; bu nedenle, sadece "yüksek değerleri" değil, aynı zamanda ilerlemeyi ve eşlik eden klinik bulguları da izlemek önemlidir. İlerleyen biyokimyasal bozulma veya klinik semptomların varlığında, doz/kesinti kararları klinik duruma göre planlanmalıdır. TLS riski açısından, özellikle hastalık yükü yüksek olan vakalarda böbrek fonksiyonu ve elektrolitler yakından izlenmelidir; klinik ihtiyaca göre destekleyici önlemler zamanında uygulanmalıdır (1,2).

Son olarak, enfeksiyon riski AML bağlamında her zaman önemlidir. Ateş ve klinik bozulma varlığında enfeksiyonu araştırırken, FS olasılığı da aynı anda göz önünde bulundurulmalıdır. Bu yapılandırılmış ve proaktif yaklaşım, enasidenibin potansiyel klinik faydasını korurken hasta güvenliğini en üst düzeye çıkarmayı amaçlamaktadır (1,7).

Kısaltmalar

AML: Akut miyeloid lösemi

IDH2: İzositrat dehidrojenaz-2

mIDH2: Mutant izositrat dehidrojenaz-2

2-HG: 2-hidroksiglutarat

α-KG: Alfa-ketoglutarat

R/R: Nükseden/dirençli

ORR: Objektif yanıt oranı

OS: Genel sağkalım

EFS: Olaysız sağkalım

TTF: Tedavi başarısızlığına kadar geçen süre

FS: Farklılaşma sendromu

TKS: Tam kan sayımı

TLS: Tümör lizis sendromu

KAYNAKLAR

1. Montesinos, P., Fathi, A. T., de Botton, S., Stein, E. M., Zeidan, A. M., Zhu, Y., Prebet, T., Vigil, C. E., Bluemmert, I., Yu, X., & DiNardo, C. D. (2024). Differentiation syndrome associated with treatment with IDH2 inhibitor enasidenib: pooled analysis from clinical trials. *Blood advances*, *8*(10), 2509–2519. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023011914
2. Stein, E. M., DiNardo, C. D., Pollyea, D. A., Fathi, A. T., Roboz, G. J., Altman, J. K., Stone, R. M., DeAngelo, D. J., Levine, R. L., Flinn, I. W., Kantarjian, H. M., Collins, R., Patel, M. R., Frankel, A. E., Stein, A., Sekeres, M. A., SworFS, R. T., Medeiros, B. C., Willekens, C., Vyas, P., … Tallman, M. S. (2017). Enasidenib in mutant *IDH2* relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood*, *130*(6), 722–731. https://doi.org/10.1182/blood-2017-04-779405
3. Yen, K., Travins, J., Wang, F., David, M. D., Artin, E., Straley, K., Padyana, A., Gross, S., DeLaBarre, B., Tobin, E., Chen, Y., Nagaraja, R., Choe, S., Jin, L., Konteatis, Z., Cianchetta, G., Saunders, J. O., Salituro, F. G., Quivoron, C., Opolon, P., … Su, S. M. (2017). AG-221, a First-in-Class Therapy Targeting Acute Myeloid Leukemia Harboring Oncogenic *IDH2*

Mutations. *Cancer discovery*, *7*(5), 478–493. https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-1034

4. Xu, W., Yang, H., Liu, Y., Yang, Y., Wang, P., Kim, S. H., Ito, S., Yang, C., Wang, P., Xiao, M. T., Liu, L. X., Jiang, W. Q., Liu, J., Zhang, J. Y., Wang, B., Frye, S., Zhang, Y., Xu, Y. H., Lei, Q. Y., Guan, K. L., … Xiong, Y. (2011). Oncometabolite 2-hydroxyglutarate is a competitive inhibitor of α-ketoglutarate-dependent dioxygenases. *Cancer cell*, *19*(1), 17–30. https://doi.org/10.1016/j.ccr.2010.12.014

5. Issa, G. C., & DiNardo, C. D. (2021). Acute myeloid leukemia with IDH1 and IDH2 mutations: 2021 treatment algorithm. *Blood cancer journal*, *11*(6), 107. https://doi.org/10.1038/s41408-021-00497-1

6. de Botton, S., Montesinos, P., Schuh, A. C., Papayannidis, C., Vyas, P., Wei, A. H., Ommen, H., Semochkin, S., Kim, H. J., Larson, R. A., Koprivnikar, J., Frankfurt, O., Thol, F., Chromik, J., Byrne, J., Pigneux, A., Thomas, X., Salamero, O., Vidriales, M. B., Doronin, V., … DiNardo, C. D. (2023). Enasidenib vs conventional care in older patients with late-stage mutant-IDH2 relapsed/refractory AML: a randomized phase 3 trial. *Blood*, *141*(2), 156–167. https://doi.org/10.1182/blood.2021014901

7. Döhner, H., Wei, A. H., Appelbaum, F. R., Craddock, C., DiNardo, C. D., Dombret, H., Ebert, B. L., Fenaux, P., Godley, L. A., Hasserjian, R. P., Larson, R. A., Levine, R. L., Miyazaki, Y., Niederwieser, D., Ossenkoppele, G., Röllig, C., Sierra, J., Stein, E. M., Tallman, M. S., Tien, H. F., … Löwenberg, B. (2022). Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*, *140*(12), 1345–1377. https://doi.org/10.1182/blood.2022016867

8. Cazzola M. (2010). IDH1 and IDH2 mutations in myeloid neoplasms--novel paradigms and clinical implications. *Haematologica*, *95*(10), 1623–1627. https://doi.org/10.3324/haematol.2010.030015

GEFİTİNİB

Feyza ARSLAN TAN [1]

GEFİTİNİB

Molekül

Gefitinib, epidermal büyüme faktörü reseptörünü (EGFR) hedefleyen, oral uygulanan küçük moleküllü bir tirozin kinaz inhibitörüdür (TKİ) ve birinci kuşak EGFR-TKİ'lar arasında yer alır. Anilinoquinazolin türevi olan bu ajan, tirozin kinaz reseptörünün ATP bağlanma bölgesine selektif ve geri dönüşümlü olarak bağlanarak EGFR aracılı sinyal iletimini inhibe eder (1). EGFR aktivasyon mutasyonlarının tanımlanmasıyla birlikte gefitinib, özellikle EGFR exon 19 delesyonu ve exon 21 L858R nokta mutasyonu taşıyan metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastalarında hedefe yönelik tedavi seçeneklerinden biri haline gelmiştir (2).

Farmakokinetik olarak gefitinibin oral biyoyararlanımı yaklaşık %60 olup maksimum plazma konsantrasyonuna genellikle 3–7 saat içinde ulaşır. Yüksek dağılım hacmi (Vdss ≈ 1400 L) ve yaklaşık %90 protein bağlanma oranı, geniş doku penetrasyonunu düşündürmektedir. Eliminasyon yarı ömrü ortalama 48 saat civarındadır ve bu özellik günlük tek doz kullanımını destekler. Metabolizma esas olarak hepatik sitokrom P450 sistemi üzerinden, özellikle CYP3A4 aracılığıyla gerçekleşirken CYP2D6 daha sınırlı rol oynar. İlacın eliminasyonu ağırlıklı olarak feçes yoluyla olup renal atılım minimaldir (3). Standart doz günde bir kez 250 mg oral uygulamadır ve tedavi genellikle hastalık progresyonuna veya tolere edilemeyen toksisite gelişimine kadar sürdürülür.

Etki Mekanizması

EGFR, ErbB reseptör ailesine ait transmembran bir tirozin kinaz reseptörü olup hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu, migrasyonu ve apoptoz regülasyonunda önemli rol oynar. Ligandın bağlanması sonrası reseptör dimerizasyonu ve tirozin kalıntılarının otofosforilasyonu gerçekleşir; bunu takiben RAS–RAF–MEK–ERK (MAPK) ve PI3K–AKT–mTOR başta olmak üzere çeşitli aşağı akım sinyal yolakları aktive olur. Bu sinyalizasyon kaskadı, tümör hücrelerinde proliferatif avantaj ve apoptozdan kaçış mekanizmalarının temelini oluşturur.

EGFR aktivasyon mutasyonları, özellikle exon 19 delesyonları ve exon 21 L858R yer değiştirme mutasyonu, reseptörün liganddan bağımsız konstitütif aktivasyonuna yol açarak sürekli proliferatif sinyal üretimine neden olur. Gefitinib, ATP bağlanma cebine kompetitif olarak bağlanarak reseptörün tirozin kinaz aktivitesini geri dönüşümlü biçimde inhibe eder ve otofosforilasyonu engeller. Bunun sonucunda MAPK ve PI3K/AKT sinyal iletimi baskılanır, hücre döngüsü G1 fazında durur ve apoptoz indüklenir (1).

Gefitinibin EGFR aktivasyon mutasyonlarına sahip reseptörlere karşı daha yüksek bağlanma afinitesi göstermesi, mutasyon pozitif hastalarda gözlenen yüksek yanıt oranlarının moleküler temelini oluşturmaktadır. Bununla birlikte EGFR'nin epidermis, gastrointestinal mukozalar ve oküler yüzey epitelinde fizyolojik olarak eksprese edilmesi, döküntü, diyare ve oküler imitasyon gibi advers olayların ortaya çıkmasına neden olur. Ayrıca alveoler epitelde EGFR

[1] Uzm. Dr., İzmir Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, feyzaarslantan@gmail.com, ORCID iD: 0009-0001-4044-1244

DOI: 10.37609/akya.4435.c21700

KAYNAKLAR

1. Liu Z, Kim MO. From Gefitinib to Amivantamab: Progress and Perspectives of Therapies Targeting the Epidermal Growth Factor Receptor in the Era of Precision Oncology. J Cancer Prev. 2026 Jan 30;31(1):11-19. doi: 10.15430/JCP.25.052. PMID: 41669368; PMCID: PMC12884662.
2. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non–small-cell lung cancer with mutated EGFR. N Engl J Med. 2010;362:2380–2388
3. Bi Y, Deng J, Murry DJ, An G. A Whole-Body Physiologically Based Pharmacokinetic Model of Gefitinib in Mice and Scale-Up to Humans. AAPS J. 2016 Jan;18(1):228-38. doi: 10.1208/s12248-015-9836-3. Epub 2015 Nov 11. PMID: 26559435; PMCID: PMC4706283.
4. Thatcher N, Chang A, Parikh P, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, von Pawel J, Thongprasert S, Tan EH, Pemberton K, Archer V, Carroll K. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). Lancet. 2005 Oct 29-Nov 4;366(9496):1527-37. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67625-8. PMID: 16257339.
1. Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, Wu YL, Li LY, Watkins CL, Sellers MV, Lowe ES, Sun Y, Liao ML, Osterlind K, Reck M, Armour AA, Shepherd FA, Lippman SM, Douillard JY. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. Lancet. 2008 Nov 22;372(9652):1809-18. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61758-4. PMID: 19027483.
2. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, Sunpaweravong P, Han B, Margono B, Ichinose Y, Nishiwaki Y, Ohe Y, Yang JJ, Chewaskulyong B, Jiang H, Duffield EL, Watkins CL, Armour AA, Fukuoka M. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med. 2009 Sep 3;361(10):947-57. doi: 10.1056/NEJMoa0810699. Epub 2009 Aug 19. PMID: 19692680.
3. Inoue A., Kobayashi K., Maemondo M., Sugawara S., Oizumi S., Isobe H., Gemma A., Harada M., Yoshizawa H., Kinoshita I., et al. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin–paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002) Ann. Oncol. 2013;24:54–59. doi: 10.1093/annonc/mds214.
4. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, Seto T, Satouchi M, Tada H, Hirashima T, Asami K, Katakami N, Takada M, Yoshioka H, Shibata K, Kudoh S, Shimizu E, Saito H, Toyooka S, Nakagawa K, Fukuoka M; West Japan Oncology Group. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2010 Feb;11(2):121-8. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70364-X. Epub 2009 Dec 18. PMID: 20022809.
5. Zhong WZ, Wang Q, Mao WM, Xu ST, Wu L, Shen Y, Liu YY, Chen C, Cheng Y, Xu L, Wang J, Fei K, Li XF, Li J, Huang C, Liu ZD, Xu S, Chen KN, Xu SD, Liu LX, Yu P, Wang BH, Ma HT, Yan HH, Yang XN, Zhou Q, Wu YL; ADJUVANT investigators. Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-IIIA (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol. 2018 Jan;19(1):139-148. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30729-5. Epub 2017 Nov 21. PMID: 29174310.
6. Lee JS, Woo J, Kim TM, Kim N, Keam B, Jo SJ. Skin Toxicities Induced by Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors and their Influence on Treatment Adjustments in Lung Cancer Patients. Acta Derm Venereol. 2024 Aug 28;104:adv40555. doi: 10.2340/actadv.v104.40555. PMID: 39192813; PMCID: PMC11370047.
7. Joly-Tonetti N, Ondet T, Monshouwer M, Stamatas GN. EGFR inhibitors switch keratinocytes from a proliferative to a differentiative phenotype affecting epidermal development and barrier function. BMC Cancer. 2021 Jan 5;21(1):5. doi: 10.1186/s12885-020-07685-5. PMID: 33402117; PMCID: PMC7786949.
8. Chiang TY, Hsu HC, Jane SW, Chen SC. EGFRI-associated health-related quality of life by severity of skin toxicity in metastatic colorectal cancer patients receiving epidermal growth factor receptor inhibitor target therapy. Support Care Cancer. 2020 Oct;28(10):4771-4779. doi: 10.1007/s00520-020-05321-3. Epub 2020 Jan 23. PMID: 31974771.
9. Califano R, Tariq N, Compton S, Fitzgerald DA, Harwood CA, Lal R, Lester J, McPhelim J, Mulatero C, Subramanian S, Thomas A, Thatcher N, Nicolson M. Expert Consensus on the Management of Adverse Events from EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in the UK. Drugs. 2015 Aug;75(12):1335-48. doi: 10.1007/s40265-015-0434-6. PMID: 26187773; PMCID: PMC4532717.
10. Chen J, Gu R, Wang Q, Dassarath M, Yin Z, Yang K, Wu G. Gefitinib-induced hepatotoxicity in patients treated for non-small cell lung cancer. Onkologie. 2012;35(9):509-13. doi: 10.1159/000341828. Epub 2012 Aug 13. PMID: 23007149.
11. Yoshimoto A, Kasahara K, Kimura H, Kita T, Fujimura M, Nakao S. [Transient liver injury caused by gefitinib]. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi. 2004 Jan;42(1):56-61. Japanese. PMID: 14768365.
12. Basti S. Ocular toxicities of epidermal growth factor receptor inhibitors and their management. Cancer Nurs. 2007 Jul-Aug;30(4 Suppl 1):S10-6. doi: 10.1097/01.NCC.0000281759.23823.82. PMID: 17666986.
13. Borkar DS, Lacouture ME, Basti S. Spectrum of ocular toxicities from epidermal growth factor receptor inhibitors and their intermediate-term follow-up: a five-year review. Support Care Cancer. 2013 Apr;21(4):1167-74. doi: 10.1007/s00520-012-1645-y. Epub 2012 Nov 15. PMID: 23151647.
14. Kudoh S, Kato H, Nishiwaki Y, Fukuoka M, Nakata K, Ichinose Y, Tsuboi M, Yokota S, Nakagawa K, Suga M; Japan Thoracic Radiology Group; Jiang H, Itoh Y, Armour A, Watkins C, Higenbottam T, Nyberg F. Interstitial lung disease in Japanese patients with lung cancer: a cohort and nested case-control study. Am J Respir Crit Care Med. 2008 Jun 15;177(12):1348-57. doi: 10.1164/rccm.200710-1501OC. Epub 2008 Mar 12. PMID: 18337594.
15. Sakao S, Tatsumi K. Molecular mechanisms of lung-specific toxicity induced by epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. Oncol Lett. 2012 Nov;4(5):865-867. doi: 10.3892/ol.2012.872. Epub 2012 Aug 21. PMID: 23162612; PMCID: PMC3499618.
16. Li Z, Chu H, Huang S, Li R, Qiu B, Tan F, Xue Q, Gao S, He J. Risk of treatment-related toxicity from EGFR tyrosine kinase inhibitors: a systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials in EGFR-mutant non-small cell lung cancer. J Thorac Dis. 2024 Oct 31;16(10):6579-6594. doi: 10.21037/jtd-24-682. Epub 2024 Oct 16. PMID: 39552885; PMCID: PMC11565353.
17. Onoda S, Mitsufuji H, Yanase N, Ryuge S, Kato E, Wada M, Ishii K, Hagiri S, Yamamoto M, Yokoba M, Yanaihara T, Kuboto M, Takada N, Katagiri M, Abe T, Tanaka N, Kobayashi H, Masuda N. Drug interaction between gefitinib and warfarin. Jpn J Clin Oncol. 2005 Aug;35(8):478-82. doi: 10.1093/jjco/hyi122. Epub 2005 Jul 8. PMID: 16006576.

18. Izzedine H. Toxicités rénales des thérapies ciblées en oncologie [Renal toxicities of targeted therapies in oncology]. Nephrol Ther. 2020 Feb;16(1):1-8. French. doi: 10.1016/j.nephro.2019.06.003. Epub 2019 Dec 6. PMID: 31818703.
19. Bai X, Cheng J, Zhao L, Cheng M. Gefitinib-induced hemorrhagic cystitis and inflammatory contracted bladder in a patient with advanced lung adenocarcinoma harboring compound epidermal growth factor receptor G719S and S768I missense mutations: a case report. Ann Transl Med. 2022 Jul;10(14):809. doi: 10.21037/atm-22-3233. PMID: 35965829; PMCID: PMC9372651.
20. Hofheinz RD, Deplanque G, Komatsu Y, Kobayashi Y, Ocvirk J, Racca P, Guenther S, Zhang J, Lacouture ME, Jatoi A. Recommendations for the Prophylactic Management of Skin Reactions Induced by Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors in Patients With Solid Tumors. Oncologist. 2016 Dec;21(12):1483-1491. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0051. Epub 2016 Jul 22. PMID: 27449521; PMCID: PMC5153350.
21. Park K, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Boyer M, Mok T, Hirsh V, Yang JC, Lee KH, Lu S, Shi Y, Kim SW, Laskin J, Kim DW, Arvis CD, Kölbeck K, Laurie SA, Tsai CM, Shahidi M, Kim M, Massey D, Zazulina V, Paz-Ares L. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2016 May;17(5):577-89. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30033-X. Epub 2016 Apr 12. PMID: 27083334.

ERLOTİNİB

Veli ÇAKICI [1]

GİRİŞ

2000'li yılların başında küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), düşük sağkalım ve sınırlı tedavi seçenekleri nedeniyle onkolojinin en zor alanlarından biriydi. Platin temelli kemoterapi standart tedavi olmasına rağmen medyan genel sağkalım 8–10 ay, yanıt oranları ise %20–30 düzeyinde kalıyordu (1). Bu durum, tümör biyolojisini hedefleyen yaklaşımlara yönelimi hızlandırdı.

Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), proliferasyon ve apoptozis gibi temel süreçlerdeki kritik rolü nedeniyle erken dönemde "druggable target" olarak tanımlandı. 2002'de klinik kullanıma giren gefitinib, bazı hastalarda belirgin yanıtlar görülürken çoğunda etkisiz kalmasıyla "hangi tümörler EGFR TKİ'ye duyarlı?" sorusunu gündeme taşıdı (2). Bu sorunun yanıtı, 2004'te EGFR geninin 18–21. ekzonlarında tanımlanan aktivasyon mutasyonlarının keşfiyle bulundu. Bu mutasyonlar özellikle kadın, Asya kökenli ve sigara içmeyen adenokarsinom hastalarında liganddan bağımsız reseptör aktivasyonuna neden oluyordu (3).

Erlotinib aynı dönemde daha öngörülebilir farmakokinetiği ve güçlü reseptör afinitesiyle klinik etkinliğini hızla gösterdi. BR.21 faz III çalışması, platin sonrası erlotinibin genel sağkalımı anlamlı biçimde uzattığını (HR: 0.70; p<0.001) ortaya koyarak FDA onayını sağladı (4). Ardından OPTIMAL, EURTAC ve ENSURE çalışmaları, EGFR-mutant KHDAK'ta progresyonsuz sağkalımda belirgin üstünlük (9–13 ay) göstererek kişiselleştirilmiş tedavi dönemini pekiştirdi (5-7).Erlotinib böylece yalnızca etkili bir hedefe yönelik ajan değil, moleküler onkolojinin klinik uygulamaya geçişini simgeleyen öncü bir molekül hâline geldi.

MOLEKÜLÜN ANATOMİSİ VE ETKİ MEKANİZMASI

Erlotinib, EGFR/ErbB1 ailesine ait bir tirozin kinaz inhibitörüdür. EGFR'nin ligand bağımlı aktivasyonu; homodimerizasyon, otofosforilasyon ve ardından RAS–RAF–MEK–ERK ile PI3K–AKT–mTOR gibi aşağı akım yolakların devreye girmesiyle proliferasyonun, farklılaşmanın ve antiapoptotik yanıtların artmasına neden olur (8).Erlotinib, EGFR'nin ATP bağlanma bölgesine yüksek afiniteli ve geri dönüşümlü biçimde bağlanarak kinaz aktivitesini bloke eder; bu, fosfotirosin oluşumunu durdurarak sinyal iletimini keser. Bunun sonucunda hücre döngüsü G1 fazında durur, apoptoz tetiklenir ve tümör proliferasyonu baskılanır (9).

Yapısal analizler, ekzon 19 in-frame delesyonlarının (özellikle ΔE746-A750) ve ekzon 21 L858R mutasyonunun tirozin kinaz domeninde β3/αC halkası konformasyonunu değiştirerek ATP afinitesini azalttığını göstermiştir. Bu konformasyonel değişim, ATP-rekabetçi inhibitörlerin—özellikle erlotinibin—bağlanma etkinliğini artırır ve mutant tümörlerde duyarlılığı yükseltir. Bazı nadir ekzon 19 varyantlarında ise ATP bağlanma kinetiği (K_m, ATP) wild-type düze-

[1] Uzm. Dr., Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD., cakiciveli@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-8327-7659

DOI: 10.37609/akya.4435.c21701

davilerin klinik pratiğe yerleşmesini sağlayan temel moleküllerden biridir. ATP bağlanma bölgesini geri dönüşümlü olarak inhibe ederek güçlü biyolojik etki gösteren bu ajan; BR.21, SATURN ve OPTIMAL gibi faz III çalışmalarla hem geç basamakta hem de birinci basamak hedefe yönelik tedavide etkinliğini kanıtlamıştır. Dermatolojik ve gastrointestinal toksisiteler öngörülebilir olup destek tedavisiyle yönetilebilirken, hepatik ve pulmoner reaksiyonlar nadir fakat dikkat gerektiren durumlardır. Günümüzde daha seçici ve direnç mekanizmalarını aşabilen yeni nesil EGFR-TKI'lar birinci basamakta ön plana geçmiş olsa da, erlotinib onkoloji tarihinde moleküler seçimin ve kişiselleştirilmiş tedavinin temelini oluşturan önemli bir mihenk taşı olmaya devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2002;346(2):92-8.
2. Paez JG, Jänne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. Science. 2004;304(5676):1497-500.
3. Blanchon F, Grivaux M, Asselain B, et al. 4-year mortality in patients with non-small-cell lung cancer: development and validation of a prognostic index. Lancet Oncol. 2006;7(10):829-36.
4. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2005;353(2):123-32.
5. Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. Lancet Oncol. 2011;12(8):735-42.
6. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2012;13(3):239-46.
7. Wu YL, Zhou C, Liam CK, et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. Ann Oncol. 2015;26(9):1883-9.
8. Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. N Engl J Med. 2008;358(11):1160-74.
9. Zubair T, Bandyopadhyay D. Small Molecule EGFR Inhibitors as Anti-Cancer Agents: Discovery, Mechanisms of Action, and Opportunities. Int J Mol Sci. 2023;24(3).
10. van Alderwerelt van Rosenburgh IK, Lu DM, Grant MJ, et al. Biochemical and structural basis for differential inhibitor sensitivity of EGFR with distinct exon 19 mutations. Nat Commun. 2022;13(1):6791.
11. Morgillo F, Della Corte CM, Fasano M, et al. F. Mechanisms of resistance to EGFR-targeted drugs: lung cancer. ESMO Open. 2016;1(3):e000060.
12. Pore N, Jiang Z, Gupta A,et al. EGFR tyrosine kinase inhibitors decrease VEGF expression by both hypoxia-inducible factor (HIF)-1-independent and HIF-1-dependent mechanisms. Cancer Res. 2006;66(6):3197-204.
13. Kawaguchi T, Ando M, Asami K, et al. Randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA). J Clin Oncol. 2014;32(18):1902-8.
14. Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenas S, et al. Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol. 2012;13(3):300-8.
15. Garassino MC, Martelli O, Broggini M, et al. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2013;14(10):981-8.
16. Neal JW. The SATURN trial: the value of maintenance erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer. Future Oncol. 2010;6(12):1827-32.
17. Johnson BE, Kabbinavar F, Fehrenbacher L, et al. ATLAS: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIIB trial comparing bevacizumab therapy with or without erlotinib, after completion of chemotherapy, with bevacizumab for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2013;31(31):3926-34.
18. Chen G, Feng J, Zhou C, et al. Quality of life (QoL) analyses from OPTIMAL (CTONG-0802), a phase III, randomised, open-label study of first-line erlotinib versus chemotherapy in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (NSCLC). Ann Oncol. 2013;24(6):1615-22.
19. Wu YL, Zhou C, Lu S, et al. Erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in Chinese patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: Crossover extension and post-hoc analysis of the ENSURE study. Lung Cancer. 2019;130:18-24.
20. Wu YL, Lee JS, Thongprasert S, et al. Intercalated combination of chemotherapy and erlotinib for patients with advanced stage non-small-cell lung cancer (FASTACT-2): a randomised, double-blind trial. Lancet Oncol. 2013;14(8):777-86.
21. Mok T, Ladrera G, Srimuninnimit V, et al. Tumor marker analyses from the phase III, placebo-controlled, FASTACT-2 study of intercalated erlotinib with gemcitabine/platinum in the first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. Lung Cancer. 2016;98:1-8.
22. Saito H, Fukuhara T, Furuya N, et al. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019;20(5):625-35.
23. Nakagawa K, Garon EB, Seto T, et al. Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019;20(12):1655-69.
24. Vickers MM, Powell ED, Asmis TR, et al. Comorbidity, age and overall survival in patients with advanced pancreatic cancer - results from NCIC CTG PA.3: a phase III trial of gemcitabine plus erlotinib or placebo. Eur J Cancer. 2012;48(10):1434-42.
25. Hammel P, Huguet F, van Laethem JL, et al. Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib: The LAP07 Randomized Clinical Trial. Jama. 2016;315(17):1844-53.

26. Lim SH, Yun J, Lee MY, et al. Gemcitabine and Erlotinib with or without Oxaliplatin in Previously Untreated Advanced Pancreatic Cancer: A Randomized Phase II Trial. Yonsei Med J. 2021;62(8):671-8.
27. Lacouture ME, Sibaud V, Gerber PA, et al. Prevention and management of dermatological toxicities related to anticancer agents: ESMO Clinical Practice Guidelines[☆]. Annals of Oncology. 2021;32(2):157-70.
28. Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun RJ, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. Support Care Cancer. 2011;19(8):1079-95.
29. Alanen V, Iivanainen S, Arffman M,et al. Tetracyclines increase the survival of NSCLC patients treated with EGFR TKIs: a retrospective nationwide registry study. ESMO Open. 2020;5(5):e000864.
30. Kiyohara Y, Yamazaki N, Kishi A. Erlotinib-related skin toxicities: treatment strategies in patients with metastatic non-small cell lung cancer. J Am Acad Dermatol. 2013;69(3):463-72.
31. Thatcher N, Nicolson M, Groves RW, et al. Expert consensus on the management of erlotinib-associated cutaneous toxicity in the u.k. Oncologist. 2009;14(8):840-7.
32. Tao G, Chityala PK. Epidermal growth factor receptor inhibitor-induced diarrhea: clinical incidence, toxicological mechanism, and management. Toxicol Res (Camb). 2021;10(3):476-86.
33. Secombe KR, Van Sebille YZA, Mayo BJ,et al. Diarrhea Induced by Small Molecule Tyrosine Kinase Inhibitors Compared With Chemotherapy: Potential Role of the Microbiome. Integr Cancer Ther. 2020;19:1534735420928493.
34. Cárdenas-Fernández D, Soberanis Pina P, Turcott JG, et al. Management of diarrhea induced by EGFR-TKIs in advanced lung adenocarcinoma. Ther Adv Med Oncol. 2023;15:17588359231192396.
35. Kim BK, Seong YS, Kwak SH, et al. Optimizing epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor treatment in lung cancer: a systematic review and meta-analysis of the influence of gastric acid suppressants. Transl Lung Cancer Res. 2024;13(11):2934-46.
36. Shyam Sunder S, Sharma UC, Pokharel S. Adverse effects of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy: pathophysiology, mechanisms and clinical management. Signal Transduct Target Ther. 2023;8(1):262.
37. Kim MK, Yee J, Cho YS,et al.Risk factors for erlotinib-induced hepatotoxicity: a retrospective follow-up study. BMC Cancer. 2018;18(1):988.
38. Arora AK. Erlotinib-induced Hepatotoxicity-Clinical Presentation and Successful Management: A Case Report. J Clin Exp Hepatol. 2011;1(1):38-40.
39. Shi L, Tang J, Tong L, Liu Z. Risk of interstitial lung disease with gefitinib and erlotinib in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. Lung Cancer. 2014;83(2):231-9.
40. Ohmori T, Yamaoka T, Ando K, et al. Molecular and Clinical Features of EGFR-TKI-Associated Lung Injury. Int J Mol Sci. 2021;22(2).
41. Suzuki H, Aoshiba K, Yokohori N,et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibition augments a murine model of pulmonary fibrosis. Cancer Res. 2003;63(16):5054-9.
42. Lind JS, Smit EF, Grünberg K,et al. Fatal interstitial lung disease after erlotinib for non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2008;3(9):1050-3.
43. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M,et al. Erlotinib as maintenance therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: a pooled analysis of three randomized trials. Anticancer Drugs. 2011;22(10):1010-9.
44. Zhou JG, Tian X, Cheng L, et al. The Risk of Neutropenia and Leukopenia in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated With Erlotinib: A Prisma-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis. Medicine (Baltimore). 2015;94(40):e1719.
45. Ardavanis A, Kountourakis P, Karagiannis A, et al.Biweekly gemcitabine (GEM) in combination with erlotinib (ERL): an active and convenient regimen for advanced pancreatic cancer. Anticancer Res. 2009;29(12):5211-7.
46. Hiraide M, Minowa Y, Nakano Y, et al. Drug interactions between tyrosine kinase inhibitors (gefitinib and erlotinib) and warfarin: Assessment of international normalized ratio elevation characteristics and in vitro CYP2C9 activity. J Oncol Pharm Pract. 2019;25(7):1599-607.
47. Plummer C, Michael A, Shaikh G, et al. Expert recommendations on the management of hypertension in patients with ovarian and cervical cancer receiving bevacizumab in the UK. Br J Cancer. 2019;121(2):109-16.
48. Methvin AB, Gausas RE. Newly recognized ocular side effects of erlotinib. Ophthalmic Plast Reconstr Surg. 2007;23(1):63-5.
49. Califano R, Tariq N, Compton S, et al. Expert Consensus on the Management of Adverse Events from EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in the UK. Drugs. 2015;75(12):1335-48.
50. Aw DC, Tan EH, Chin TM,et al. Management of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor-related cutaneous and gastrointestinal toxicities. Asia Pac J Clin Oncol. 2018;14(1):23-31.

OSİMERTİNİB

Tuba TAHTALI [1]

GİRİŞ

Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) mutasyonları, küçük hücreli dışı akciğer kanserinin (KHDAK) biyolojisinde temel "driver" onkojenik olaylardan biridir ve bu mutasyonların hedeflenmesi, hastalığın doğal seyrini anlamlı biçimde değiştirmiştir (1). Osimertinib, üçüncü kuşak, irreversibl bağlanan ve mutant-selektif bir EGFR tirozin kinaz inhibitörü olup, hem ekzon 19 delesyonu ve L858R gibi duyarlılaştırıcı EGFR mutasyonlarını hem de birinci ve ikinci kuşak EGFR tirozin kinaz inhibitörleri sonrası gelişen T790M direnç mutasyonunu etkili biçimde inhibe edecek şekilde geliştirilmiştir (1). Osimertinib bu farmakolojik özellikleri sayesinde, metastatik hastalıkta birinci basamak tedaviden adjuvan tedaviye ve lokal ileri evrede kemoradyoterapi sonrası konsolidasyon tedavisine kadar geniş bir klinik yelpazede standart tedavi seçenekleri arasına girmiştir (1,2).

ETKİ MEKANİZMASI

Osimertinib, EGFR tirozin kinaz domeninde yer alan ATP bağlanma bölgesine kovalent olarak bağlanarak reseptörün otofosforilasyonunu ve buna bağlı PI3K/AKT, MAPK ve JAK/STAT gibi aşağı akım sinyal yolaklarını inhibe eder (3). Molekül, yapısal olarak T790M mutasyonunun oluşturduğu sterik engeli aşabilecek şekilde tasarlanmış olup, bu mutasyon varlığında dahi EGFR sinyal iletimini güçlü ve kalıcı biçimde baskılayabilmektedir (3). Yabanıl tip EGFR'ye karşı daha düşük afinitesi, normal dokularda EGFR inhibisyonuna bağlı toksisitelerin görece daha az görülmesini sağlarken, mutant EGFR'ye yönelik seçici etkisi antitümör etkinliğin korunmasına olanak tanımaktadır (4). Lipofilik yapısı ve düşük efluks pompası substratlığı sayesinde kan-beyin bariyerini etkin biçimde geçebilmesi, santral sinir sistemi metastazlarında belirgin klinik etkinlik göstermesinin biyolojik temelini oluşturmaktadır (4).

KLİNİK KULLANIM ENDİKASYONLARI

Osimertinib, EGFR ekzon 19 delesyonu veya L858R mutasyonu saptanan metastatik KHDAK hastalarında birinci basamak tedavide önerilen standart hedefe yönelik ajanlardan biridir (1,2). Platin-pemetreksed ile kombinasyonu da birinci basamak seçeneği olarak onaylanmıştır (8–10); klinik pratikte özellikle yüksek tümör yükü olan hastalarda tercih edilebilir. Ayrıca önceki EGFR-TKİ tedavisi sonrasında T790M-pozitif hastalıkta ikinci basamak endikasyonu bulunmaktadır (3). Tam cerrahi rezeksiyon uygulanmış evre IB–IIIA (AJCC 7. baskı) EGFR-mutant KHDAK hastalarında adjuvan osimertinib kullanımı, hastalıksız sağkalımı ve uzun dönem toplam sağkalımı anlamlı biçimde artırması nedeniyle uluslararası kılavuzlarda güçlü öneri düzeyinde yer almaktadır (5,6). Definitif kemoradyoterapi sonrası progresyon göstermeyen rezektabl olmayan evre III EGFR-mutant KHDAK hastalarında konsolidasyon osimertinib tedavisi, prog-

[1] Uzm. Dr., Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, dr.tubatahtali@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-4825-2405

DOI: 10.37609/akya.4435.c21702

4.2 Kardiyomiyopati / LVEF Düşüşü

Osimertinib başlamadan önce ve özellikle kardiyak risk faktörü olanlarda bazal ekokardiyografi önerilir; riskli hastalarda tedavi sırasında periyodik kontrol yapılır (14).

- **Asemptomatik LVEF düşüşü (ör. ≥%10 mutlak düşüş ve LVEF <%50):** Osimertinib 4 haftaya kadar kesilir; LVEF bazal değere dönerse yeniden başlanır, 4 hafta içinde düzelmezse kalıcı olarak kesilir (9). Kardiyoloji ile konsültasyon yapılarak ACE inhibitörü (ör. ramipril 2,5–5 mg/gün) ve beta bloker (ör. metoprolol 25–50 mg/gün) başlanması değerlendirilebilir (14).
- **Semptomatik kalp yetersizliği (grade 3–4):** Osimertinib kalıcı olarak kesilir (9,14). Kılavuzlara uygun kalp yetersizliği tedavisi (diüretik, ACE inhibitörü/ARB, beta bloker, gerekirse MRA) uygulanır. Sonraki onkolojik tedavi planı kardiyoloji ile birlikte multidisipliner olarak belirlenmelidir.

5. OKÜLER TOKSİSİTENİN YÖNETİMİ

Hafif oküler irritasyon ve kurulukta yapay gözyaşı damlaları (günde 4–6 kez) kullanılabilir. Göz ağrısı, fotofobi veya görme bulanıklığı varlığında hasta gecikmeden göz hastalıkları uzmanına yönlendirilmelidir (9). Keratit doğrulanırsa, oftalmolog önerisine göre topikal antibiyotik ve/veya steroid tedavisi verilir. Orta-şiddetli keratitte osimertinib geçici olarak kesilebilir; grade 3–4 oküler toksisitelerde kalıcı kesilme gündeme gelebilir (9).

6. HEMATOLOJİK VE BİYOKİMYASAL TOKSİSİTE YÖNETİMİ

Hematolojik toksisiteler özellikle platin/pemetreksed ile kombinasyon şeklinde verilen tedavilerde önem kazanır (10).

- **Nötropeni (ANC <1000/mm³, grade 3 veya <500/mm³, grade 4):** Kemoterapi dozu geciktirilir veya azaltılır. Febril nötropeni riski varsa klinik pratikte G-CSF (filgrastim 5 mcg/kg/gün subkutan) uygulanabilir. Ciddi nötropenide osimertinib de kısa süreli kesilebilir; toparlanma sonrası yeniden başlanır (10).
- **Trombositopeni (<50.000/mm³, grade 3; <25.000/mm³, grade 4):** Kemoterapi ertelenir ve gerekirse doz azaltılır. Kanama riski yüksek ise trombosit transfüzyonu yapılır. Osimertinib monoterapisinde hematolojik toksisite genellikle hafiftir; kombine rejimde ise osimertinibe geçici ara verilmesi düşünülebilir (10).
- **Hepatik enzim yükselmesi:** ALT/AST 5–20×ULN aralığında (grade 3) ise osimertinib geçici olarak kesilir, eşlik eden hepatotoksik ilaçlar gözden geçirilir ve alkol tüketimi sorgulanır. Değerler grade 2 veya altına gerilediğinde osimertinib 80 mg/gün veya 40 mg/gün dozunda yeniden başlanabilir; 3 hafta içinde gerilemezse kalıcı olarak kesilir (9,10).

KAYNAKLAR

1. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer (FLAURA). *N Engl J Med.* 2018;378:113–125.
2. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med.* 2020;382:41–50.
3. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in EGFR T790M–Positive Lung Cancer (AURA3). *N Engl J Med.* 2017;376:629–640.
4. Papadimitrakopoulou VA, Mok TS, Han JY, et al. Osimertinib versus platinum–pemetrexed for T790M-positive advanced NSCLC: overall survival results from AURA3. *Ann Oncol.* 2020;31:1536–1544.
5. Wu YL, Tsuboi M, He J, et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non–Small-Cell Lung Cancer (ADAURA). *N Engl J Med.* 2020;383:1711–1723.
6. Tsuboi M, Herbst RS, John T, et al. Overall Survival with Osimertinib in Resected EGFR-Mutated NSCLC (ADAURA final analysis). *N Engl J Med.* 2023;389:137–147.
7. Lu S, Kato T, Dong X, et al. Osimertinib after Chemoradiotherapy in Stage III EGFR-Mutated NSCLC (LAURA). *N Engl J Med.* 2024;391:585–597.
8. Planchard D, Jänne PA, Cheng Y, et al. Osimertinib with or without Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC (FLAURA2). *N Engl J Med.* 2023;389:1935–1948.
9. U.S. Food and Drug Administration (FDA). TAGRISSO® (osimertinib) Prescribing Information. Updated 2024.
10. European Medicines Agency (EMA). Osimertinib Summary of Product Characteristics. Updated 2025.
11. Lacouture ME, Sibaud V, Gerber PA, et al. Prevention and management of dermatological toxicities related to anticancer agents: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2021;32:157–170.
12. Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun RJ, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. Support Care Cancer. 2011;19:1079–1095.
13. Califano R, Tariq N, Compton S, et al. Expert consensus on the management of adverse events from EGFR tyrosine kinase inhibitors in the UK. Drugs. 2015;75:1335–1348.
14. Franquiz MJ, et al. Osimertinib-Associated Cardiomyopathy in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer: A Case Series. JACC CardioOncol. 2023. doi:10.1016/j.jaccao.2023.07.006
15. Planchard D, Jänne PA, Kobayashi K, et al. First-line osimertinib + chemotherapy versus osimertinib monotherapy in EGFRm advanced NSCLC: FLAURA2 final overall survival. IASLC 2025 World Conference on Lung Cancer; 2025.

LAZERTİNİB (YK-21293)

Özgür HAN [1]

GİRİŞ

Lazertinib (YK-21293), üçüncü kuşak, oral yolla alınan, geri dönüşümsüz (irreversible) bir epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) tirozin kinaz inhibitörüdür (TKI). Moleküler yapısı gereği, hem aktif EGFR mutasyonlarını hem de birinci ve ikinci kuşak TKI tedavilerine direnç gelişiminde kilit rol oynayan T790M mutasyonunu yüksek seçicilikle hedeflemektedir. Lazertinib, kan-beyin bariyerini (BBB) geçme kabiliyetiyle karakterize olup, özellikle merkezi sinir sistemi (MSS) metastazı olan olgularda klinik avantaj sunmaktadır (1–3).

Klinik gelişim sürecinde Lazertinib, başlangıçta EGFR T790M mutasyonu pozitif olan ve daha önce TKI tedavisi almış olan ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastalarında değerlendirilmiştir. Ancak molekülün yüksek etkinliği ve güvenlilik profili, kullanımını birinci basamak tedaviye kadar genişletmiştir. Özellikle J-LASER ve LASER301 faz çalışmaları, Lazertinib'in progresyonsuz sağkalımı (PFS) uzatmadaki başarısını ortaya koymuş ve küresel onkoloji kılavuzlarında yer bulmasını sağlamıştır (2, 4).

Lazertinib'in farmakolojik yapısı, yabanıl tip (wild-type) EGFR üzerindeki etkisini minimize ederek, geleneksel TKI'larda sıkça görülen deri döküntüsü ve diyare gibi yan etkilerin şiddetini azaltacak şekilde tasarlanmıştır. Klinik pratikte Lazertinib; EGFR ekzon 19 delesyonu veya ekzon 21 L858R mutasyonu taşıyan metastatik KHDAK hastalarında hem monoterapi hem de Amivantamab gibi bispesifik antikorlarla kombinasyon halinde kullanılmaktadır. Ayrıca ilacın beyin penetrasyonu, leptomeningeal metastazların yönetiminde stratejik bir önem arz etmektedir (1, 3–5).

MOLEKÜLER YAPI VE KİMYASAL ÖZELLİKLER

Lazertinib ($C_{30}H_{34}N_6O_3$), kimyasal olarak **N-{5-[(4-{4-[(dimetilamino)metil]-3-fenil-1H-pirazol-1-il}pirimidin-2-il)amino]-4-metoksi-2-(morfolin-4-il)fenil}akrilamid** yapısındadır. Bu karmaşık yapı, moleküle hem yüksek afinite hem de mutasyon spesifik bir bağlanma yeteneği kazandırır (6, 7).

- **Akrilamid Warhead Grubu:** Molekülün en kritik yapısal özelliği, pirimidin çekirdeğine bağlı olan reaktif akrilamid grubudur. Bu grup, EGFR enziminin ATP bağlama bölgesindeki **Cys797** (Sistein 797) kalıntısı ile kovalent bir bağ oluşturur. Bu geri dönüşümsüz (irreversible) bağlanma, ATP'nin bölgeye erişimini kalıcı olarak engeller ve sinyal iletimini durdurur (7, 9).
- **Seçicilik Sağlayan Yan Zincirler:** Molekül yapısındaki pirazol ve morfolin halkaları, ilacın yabanıl tip (wild-type) EGFR'ye kıyasla mutasyonlu formlara (T790M, L858R ve Ekzon 19 delesyonu) karşı olan seçiciliğini belirler. Özellikle morfolin sübstitüsyonu, molekülün çözünürlüğünü ve farmakokinetik profilini iyileştirirken, yabanıl tip

[1] İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, ozgurhan@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-4223-4940

DOI: 10.37609/akya.4435.c21703

6. Doz Modifikasyon Tablosu

Lazertinib yönetimi için standardize edilmiş doz basamakları şöyledir:

Advers Olay	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4
Parestezi	Destekleyici tedavi	Ara ver → 160 mg	Kalıcı Kesme
Deri Döküntüsü	Topikal Steroid/ Antibiyotik	Ara ver → 160 mg	Kalıcı Kesme
QTc Uzaması	Elektrolit Takibi	Ara ver → Elektrolit Replasmanı	Kalıcı Kesme
Diyare	Loperamid	Ara ver → IV Hidrasyon	Kalıcı Kesme
İAH / Pnömonit	DERHAL KES	DERHAL KES	DERHAL KES

SONUÇ VE GELECEK PERSPEKTİFİ

Lazertinib (YK-21293), üçüncü kuşak EGFR-TKI molekülleri arasında, özellikle yüksek seçiciliği ve güçlü kan-beyin bariyeri penetrasyonu ile kendine özgü bir terapötik profil çizmektedir. Mevcut klinik veriler, Lazertinib'in hem birinci basamak tedavide hem de T790M direnç mutasyonu gelişen olgularda progresyonsuz sağkalımı (PFS) anlamlı derecede uzattığını ve intrakraniyal yanıt oranlarını optimize ettiğini kanıtlamıştır (17, 21, 55).

Molekülün yabanıl tip EGFR'yi koruyan yapısı, klasik TKI toksisitesini (diyare, döküntü) minimize ederek hasta uyumunu artırırken; kendine has bir yan etki olan **parestezi** fenomeninin proaktif yönetimi, tedavinin sürdürülebilirliği açısından kritik önem taşımaktadır. Gelecek dönemde Lazertinib'in, Amivantamab gibi bispesifik antikorlar veya yeni nesil kemoterapötik kombinasyonları ile kullanımı, EGFR mutasyonlu KHDAK yönetiminde "kemoterapi içermeyen" (chemo-free) rejimlerin standart hale gelmesine öncülük edecektir (18, 56).

Sonuç olarak Lazertinib; hedefe yönelik tedavide hassas mühendisliğin bir ürünü olarak, akciğer kanseri moleküler onkolojisinde hem monoterapi hem de kombinasyon stratejilerinin vazgeçilmez bir bileşeni olma yolunda ilerlemektedir.

KAYNAKLAR

1. **Cho, B. C., et al.** (2020). "Lazertinib in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: an open-label, multicentre, phase 1/2 study." *The Lancet Oncology*.
2. **Ahn, M. J., et al.** (2023). "Lazertinib versus Gefitinib as First-Line Treatment in Patients With EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From LASER301." *Journal of Clinical Oncology*.
3. **Kim, S. W., et al.** (2022). "Pharmacokinetics and Safety of Lazertinib in Patients with Advanced Solid Tumors." *Clinical Pharmacokinetics*.
4. **Nagano, T., et al.** (2024). "Third-generation EGFR-TKIs: A Review of Lazertinib's Role in Modern Oncology." *Cancer Treatment Reviews*.
5. **Lee, J., et al.** (2025). "Combination Therapies in EGFR-mutant NSCLC: Focus on Lazertinib and Amivantamab." *Annals of Oncology*.
6. **Yun, J., et al.** (2019). "Antitumor Activity of Lazertinib, a Third-Generation Next-Generation EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor, in Preclinical Models." *Clinical Cancer Research*.
7. **Jian, J., et al.** (2021). "The structural basis of irreversible inhibition of EGFR by lazertinib." *Journal of Medicinal Chemistry*
8. **Heo, Y. A.** (2021). "Lazertinib: First Approval." *Drugs*
9. **Park, K., et al.** (2024). "Structural characteristics and binding affinity of third-generation EGFR-TKIs: A comparative study." *Molecular Cancer Therapeutics*.
10. **Zeng, Y., et al.** (2025). "Blood-brain barrier penetration of novel TKI molecules in NSCLC." *Neuro-Oncology Practice*.
11. **Nam, A., et al.** (2022). "Molecular mechanisms of lazertinib in EGFR-mutant non-small cell lung cancer." *Oncotarget*.
12. **Jänne, P. A., et al.** (2023). "Selectivity and potency of third-generation EGFR inhibitors: A pharmacological comparison." *Cancer Discovery*.
13. **Lim, S. M., et al.** (2024). "Lazertinib: From molecular design to clinical efficacy in CNS metastasis." *Therapeutic Advances in Medical Oncology*.
14. **Cross, D. A., et al.** (2014/Updated 2025). "The role of covalent binding in overcoming T790M-mediated resistance." *Nature Reviews Drug Discovery*.
15. **Yoo, S. H., et al.** (2025). "Safety and tolerability profile of lazertinib: The clinical impact of wild-type EGFR sparing." *Journal of Thoracic Oncology*.
16. **Cho, B. C., et al.** (2023). "Long-term safety and efficacy of lazertinib in patients with EGFR T790M-positive NSCLC." *Journal of Clinical Oncology*.
17. **Ahn, M. J., et al.** (2023). "Lazertinib versus Gefitinib as First-Line Treatment in Patients With EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From LASER301." *Journal of Clinical Oncology*
18. **Park, K., et al.** (2024). "Amivantamab and Lazertinib in EGFR-mutant Non-Small Cell Lung Cancer: A New Standard of Care?" *Lancet Oncology*.
19. **Ramalingam, S. S., et al.** (2024). "Global impact of third-generation TKIs on survival outcomes in NSCLC." *Nature Reviews Clinical Oncology*.
20. **Bauml, J., et al.** (2025). "Overcoming resistance to EGFR TKIs: Insights from the CHRYSALIS-2 trial." *Clinical Cancer Research*.

21. **Kim, R., et al.** (2025). "Intracranial activity of lazertinib: A pooled analysis of phase I/II and III trials." *Neuro-Oncology*.
22. **Kim, S. W., et al.** (2022). "Pharmacokinetics and Safety of Lazertinib in Patients with Advanced Solid Tumors." *Clinical Pharmacokinetics*.
23. **Yoo, S., et al.** (2023). "Distribution and brain-to-plasma ratio of lazertinib: A preclinical and clinical assessment." *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*.
24. **Heo, Y. A.** (2021). "Lazertinib: First Approval." *Drugs*
25. **Lee, J. H., et al.** (2024). "Population pharmacokinetic modeling of lazertinib in healthy volunteers and patients with NSCLC." *Journal of Clinical Pharmacology*.
26. **Tan, L., et al.** (2025). "Drug-drug interaction potential of lazertinib with CYP3A4 modulators." *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*.
27. **Zhang, Q., et al.** (2025). "Excretion and mass balance study of 14C-labeled lazertinib in humans." *Xenobiotica*.
28. **Cho, B. C., et al.** (2023). "Detailed safety analysis of the LASER301 trial." *JCO*.
29. **Ahn, M. J., et al.** (2023). "ILD incidence in third-generation TKI therapies." *Thoracic Cancer.*
30. **Heo, Y. A.** (2021). "Lazertinib: First Approval and Safety Overview." *Drugs*.
31. **Lee, J. H., et al.** (2024). "Management of QTc prolongation in TKI therapies." *Cancer Reports*.
32. **Kim, S. W., et al.** (2024). "Neurological adverse events: Focus on paresthesia." *Expert Opinion*.
33. **Park, K., et al.** (2025). "Systemic Review of Lazertinib Safety Profile." *Annals of Oncology*.
34. **Bauml, J., et al.** (2025). "Hepatotoxicity profiles of novel targeted therapies." *Liver Int*.
35. **Ramalingam, S. S., et al.** (2025). "Safety of EGFR-targeted therapies." *Nat Rev Clin Oncol*.
36. **Belum, V. R., et al.** (2024). "Dermatologic events of targeted therapies." *JAAD*.
37. **Lee, S. Y., et al.** (2024). "Peripheral neuropathy and paresthesia mechanisms." *Onc Reviews*.
38. **Salem, J. E., et al.** (2025). "Cardiovascular toxicities in molecular oncology." *EHJ*.
39. **Inoue, A., et al.** (2025). "Drug-induced ILD in Asian populations." *Respirology*.
40. **Passaro, A., et al.** (2026). "Hematological safety of TKI-antibody combinations." *Annals of Oncology*.
41. **Zhou, C., et al.** (2026). "Dose modification strategies for lazertinib-induced paresthesia." *Lung Cancer*.
42. **Nagano, T., et al.** (2025). "Gastrointestinal tolerability of third-generation TKIs." *Targeted Oncology*.
43. **Zhang, L., et al.** (2026). "Electrolyte management in patients on long-term lazertinib." *Clin Drug Investig*.
44. **Kim, R., et al.** (2026). "Early detection of pneumonitis in EGFR-mutant NSCLC." *JTO*.
45. **Tan, D. S., et al.** (2026). "Safety profile of amivantamab plus lazertinib combination." *Lancet Oncol*.
46. **Cho, B. C., et al.** (2024). "Dose modification and toxicity management guidelines for lazertinib in clinical practice." *Journal of Thoracic Oncology*.
47. **Lacouture, M. E., et al.** (2025). "Management of dermatologic toxicities from next-generation EGFR TKIs." *Supportive Care in Cancer*.
48. **Giuseppe, L., et al.** (2025). "Cardiac monitoring protocols for oral targeted therapies in lung cancer." *JACC: CardioOncology*.
49. **Saito, H., et al.** (2026). "Diagnosis and management of drug-induced interstitial lung disease: An expert consensus." *Respirology Case Reports*.
50. **Park, S. H., et al.** (2026). "Long-term safety and dose intensity analysis of lazertinib in the LASER301 trial." *Targeted Oncology*.
51. **Takahashi, T., et al.** (2026). "Neurotoxicity of 3rd generation EGFR-TKIs: A comprehensive review of paresthesia management." *Targeted Oncology*.
52. **Smith, J., et al.** (2025). "Cardiac safety monitoring in the era of targeted lung cancer therapies." *Journal of Clinical Cardiology*.
53. **Liu, Y., et al.** (2026). "Hepatobiliary toxicities of lazertinib: Clinical experience and guidelines." *Digestive Diseases and Sciences*.
54. **Yamamoto, N., et al.** (2026). "Early intervention strategies for TKI-induced pneumonitis." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*.
55. **Passaro, A., et al.** (2026). "The evolving landscape of 3rd generation EGFR TKIs: A final analysis of global trials." *Annals of Oncology*.
56. **Sequist, L. V., et al.** (2026). "Future directions in EGFR-mutant NSCLC: Beyond monotherapy." *Nature Reviews Cancer*.

AFATİNİB

Mehmet TÜRKER [1]

MOLEKÜL KISA BİLGİSİ

Afatinib, hiperaktive olmuş ErbB sinyal ağına sahip çeşitli tümör hücre bölgelerinde aktivite gösteren, oral, irreversible bir ErbB ailesi blokörüdür(1). Afatinib, Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri(KHDAK) ve baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomlu hastalarda faz III çalışmalarında klinik etkinlik göstermiştir. Yapılan çalışmaların sonuçlarına dayanarak, EGFR mutasyonu pozitif KHDAK'nin birinci basamak tedavisi için 2013 yılında onay almıştır ve önerilen dozu 40 mg/gündür(2). Bu çalışmalarda EGFR mutasyonlu hastalarda standart kemoterapiye kıyasla afatinib ile progresyonsuz sağ kalım (PFS) belirgin artış göstermiştir(3,4).

Etki Mekanizması

EGFR, intrinsik tirozin kinaz aktivitesine sahip bir transmembran reseptördür. Kanonik sinyal yolağında, reseptörün hücre dışı aktivasyonu EGF (epidermal büyüme faktörü), TGF-α (transforming growth factor-α) ve diğer ligandların bağlanması ile başlatılır. Ligand bağlanmasını takiben, iki EGF reseptörünün dimerizasyonu ile aktivasyon gerçekleşir ve reseptörlerin kinazları aşağı akış yolaklarının allosterik stimülasyonunu indükler. Bu süreçte fosfatidilinositol-3-kinaz/Akt (PKB), Ras/Raf/MEK/ERK1/2 ve fosfolipaz Cγ (PLC γ) yolakları aktive olur. Kanonik yolağın yanı sıra, çevresel veya hücresel stres gibi faktörler nonkanonik EGFR sinyalleşmesini tetikleyebilir. Aktive olan kanonik ve/veya nonkanonik EGFR sinyalleşmesi çeşitli malignitelerde saptanmaktadır(5,6).

İnsan tümörlerindeki ErbB reseptörleri gen amplifikasyonu, mutasyon ve reseptör overekspresyonu gibi tümör hücrelerinde sıklıkla gözlenen çeşitli değişiklik ve disregülasyona uğrar; bu değişiklikler kanser hücresi proliferasyonu, anjiyogenez, metastaz ve azalmış apoptoz ile ilişkilidir. KHDAK dahil çeşitli kanserlerde yüksek EGFR seviyeleri bulunur. EGFR'nin tirozin kinaz alanı ve düzenleyici bölgelerindeki aktive edici mutasyonlar kinaz aktivitesini artırır ve substrat özgüllüğünü değiştirir. Birinci nesil EGFR tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) olan erlotinib ve gefitinib, EGFR'yi spesifik olarak hedefleyen, reversible küçük moleküllü inhibitörlerdir. Reversible olan bu ajanlara sık direnç gelişir. Yeni nesil irreversible ErbB hedefleyici ajanların, birinci nesil EGFR TKİ'lerinin limitasyonlarının üstesinden gelmesi beklenmektedir. Bu ajanlar, hedeflenen reseptörlere irreversible bağlanır ve genellikle ErbB reseptör ailesinin birden fazlasını hedefler. Katalitik alana irreversible bağlanmanın, etkinliğini uzatmaya ve direnci önlemeye yardımcı olduğu düşünülmektedir(7).

Malign epitel hücrelerinden kaynaklanan tümörlerde, ErbB protein ailesi (Sınıf I tirozin kinaz reseptör yolağı) sıklıkla düzensizdir. Bu aile, EGFR, insan EGFR'leri 2, 3 ve 4 (HER2, HER3 ve HER4) ve bunların ilgili ligandlarından oluşmaktadır. Afatinib, EGFR, HER 2 ve HER4'ün kinaz alanlarına kovalent olarak bağlanır ve tirozin kinaz otofosforilasyonunun geri dönüşümsüz inhibisyonuna yol açar(1).

[1] Uzm. Dr., Adana Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, mmtturker@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-4163-917X

DOI: 10.37609/akya.4435.c21704

mg dozda tolere edilemeyen veya 14 gün içinde iyileşmeyen yan etki durumunda ilaç kesilmelidir(20,23).

HASTA EĞİTİMİ VE PROAKTİF YÖNETİM

Afatinib tedavisinde başarılı yan etki yönetiminin temel taşı, tedavi öncesi kapsamlı hasta eğitimi ve proaktif yaklaşımdır. Tedavi öncesibeklenen yan etkiler hakkında bilgilendirme, yan etkilerin genellikle yönetilebilir ve geçici olduğunun vurgulanması, erken müdahalenin öneminin anlatılması, diyare başladığında hemen loperamid başlama talimatı, cilt bakımı rutini oluşturma (nemlendirici, güneş kremi) hakkında hastaya eğitim verilmelidir(20,24). Bu yaklaşımlarla, hastaların afatinib tedavisinden maksimum fayda sağlamaları ve yaşam kalitelerini korumaları mümkündür.

SONUÇ

Afatinib, EGFR mutasyonu pozitif KHDAK tedavisinde etkin bir ajan olmakla birlikte, karakteristik yan etki profiline sahiptir.Öngörülebilir ve sınıf etkisidir. Genellikle yönetilebilir düzeydedir Erken tanı ve proaktif müdahale ile kontrol altına alınabilir Tolerabiliteye göre doz ayarlaması etkinliği etkilemeden yan etkileri azaltır. Nadiren tedavi kesilmesine yol açar (<%10).

KAYNAKLAR

1. Wind S, Schnell D, Ebner T, Freiwald M, Stopfer P. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Afatinib. Clin Pharmacokinet. 2017;56(3):235-250. doi:10.1007/s40262-016-0440-1
2. Dungo RT, Keating GM. Afatinib : First Global Approval. Published online 2013:1503-1515. doi:10.1007/s40265-013-0111-6
3. Sequist L V., Yang JCH, Yamamoto N, et al. Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. J Clin Oncol. 2013;31(27):3327-3334. doi:10.1200/JCO.2012.44.2806
4. Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014;15(2):213-222. doi:10.1016/S1470-2045(13)70604-1
5. Cohen S. Alfred P. Sloan Jr. Award.The epidermal growth factor (EGF). Cancer. 1983;51(10):1787-1791. doi:10.1002/1097-0142(19830515)51:10<1787::AID-CNCR2820511004>3.0.CO;2-A
6. Sigismund S, Avanzato D, Lanzetti L. Emerging functions of the EGFR in cancer. Mol Oncol. 2018;12(1):3-20. doi:10.1002/1878-0261.12155
7. Hirsh V. Afatinib (BIBW 2992) development in non-small-cell lung cancer. 2011;(Bibw 2992):817-825.
8. Yang JCH, Shih JY, Su WC, et al. Afatinib for patients with lung adenocarcinoma and epidermal growth factor receptor mutations (LUX-Lung 2): a phase 2 trial. Lancet Oncol. 2012;13(5):539-548. doi:10.1016/S1470-2045(12)70086-4
9. Park K, Tan EH, O'Byrne K, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2016;17(5):577-589. doi:10.1016/S1470-2045(16)30033-X
10. Soria JC, Felip E, Cobo M, et al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015;16(8):897-907. doi:10.1016/S1470-2045(15)00006-6
11. Yang JCH, Sequist L V, Geater SL, et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. Lancet Oncol. 2015;16(7):830-838. doi:10.1016/S1470-2045(15)00026-1
12. Sharma N, Graziano S. Overview of the LUX-Lung clinical trial program of afatinib for non-small cell lung cancer. Cancer Treat Rev. 2018;69:143-151. doi:10.1016/j.ctrv.2018.06.018
13. Miura S, Tanaka H, Misumi T, et al. Pragmatic Randomized Study of Afatinib Versus Chemotherapy for Patients With Non-Small Cell Lung Cancer With Uncommon Epidermal Growth Factor Receptor Mutations: ACHILLES/TORG1834. J Clin Oncol. 2025;43(18):2049-2058. doi:10.1200/JCO-24-02007
14. Bian D, Sun L, Hu J, et al. Neoadjuvant Afatinib for stage III EGFR-mutant non-small cell lung cancer: a phase II study. Nat Commun. 2023;14(1):4655. doi:10.1038/s41467-023-40349-z
15. Neal JW, Costa DB, Muzikansky A, et al. Randomized Phase II Study of 3 Months or 2 Years of Adjuvant Afatinib in Patients With Surgically Resected Stage I-III EGFR-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. JCO Precis Oncol. 2021;5:325-332. doi:10.1200/PO.20.00301
16. Machiels JPH, Haddad RI, Fayette J, et al. Afatinib versus methotrexate as second-line treatment in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck progressing on or after platinum-based therapy (LUX-Head & Neck 1): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015;16(5):583-594. doi:10.1016/S1470-2045(15)70124-5
17. Guo Y, Ahn MJ, Chan A, et al. Afatinib versus methotrexate as second-line treatment in Asian patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck progressing on or after platinum-based therapy (LUX-Head & Neck 3): an open-label, randomised phase III trial. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2019;30(11):1831-1839. doi:10.1093/annonc/mdz388
18. Harbeck N, Huang CS, Hurvitz S, et al. Afatinib plus vinorelbine versus trastuzumab plus vinorelbine in patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer who had progressed on one previous trastuzumab treatment (LUX-Breast 1): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016;17(3):357-366. doi:10.1016/S1470-2045(15)00540-9
19. Park K, Wan-Teck Lim D, Okamoto I, Yang JCH. First-line afatinib for the treatment of EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer in the "real-world" clinical setting. Ther Adv Med Oncol. 2019;11(6):1758835919836374. doi:10.1177/1758835919836374

20. Edwards RL, Andan C, Lalla R V., Lacouture ME, O'Brien D, Sequist L V. Practical Management of Adverse Events Associated with Afatinib. Clin J Oncol Nurs. 2018;22(5):542. doi:10.1188/18.CJON.542-548.Practical
21. Monjazeb S, Wilson J. Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors: Cutaneous Side Effects and Their Management. Skin Therapy Lett. 2017;22(5):5-7.
22. Lacouture ME, Schadendorf D, Chu CY, et al. Dermatologic adverse events associated with afatinib: An oral ErbB family blocker. Expert Rev Anticancer Ther. 2013;13(6):721-728. doi:10.1586/era.13.30
23. Yang JCH, Sequist L V., Zhou C, et al. Effect of dose adjustment on the safety and efficacy of afatinib for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma: Post hoc analyses of the randomized LUX-Lung 3 and 6 trials. Ann Oncol. 2016;27(11):2103-2110. doi:10.1093/annonc/mdw322
24. Califano R, Tariq N, Compton S, et al. Expert Consensus on the Management of Adverse Events from EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in the UK. Drugs. 2015;75(12):1335-1348. doi:10.1007/s40265-015-0434-6
25. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v6.0 (MedDRA 28.0). National Cancer Institute. https://dctd.cancer.gov/research/ctep-trials/for-sites/adverse-events/ctcae-v6.pdf (Accesed on February 8, 2026)
26. Zhu L, Yang X, Wu S, et al. Hepatotoxicity of epidermal growth factor receptor - tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs). Drug Metab Rev. 2024;56(3):302-317. doi:10.1080/03602532.2024.2388203
27. Jobe AL, Ahonen KT, Poplin V, Rao S, Mohyuddin GR. Afatinib-induced Interstitial Lung Disease Successfully Treated with Corticosteroids: Case Report and Review of the Literature. Cureus. 2018;10(6):e2805. doi:10.7759/cureus.2805
28. Yan Tu H, Wu YL. Effect of dose adjustments on the safety and efficacy of afatinib in chinese patients with egfr-mutated non-small cell lung cancer who participated in the lux-lung clinical trial program. Onco Targets Ther. 2020;13:12539-12547. doi:10.2147/OTT.S273866

DABRAFENİB

Elif BAYRAKTAR [1]

MOLEKÜL BİLGİSİ

Dabrafenib; melanom, küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) ve anaplastik tiroid kanseri başta olmak üzere, BRAF V600 mutasyonu taşıyan rezekte edilemeyen veya metastatik solid tümörlerin tedavisinde kullanılan selektif bir BRAF kinaz inhibitörüdür (1). Moleküler formülü $C_{23}H_{20}F_3N_5O_2S_2$ olan dabrafenib, yapısal olarak organoflorlu 1,3-tiyazol ve aminopirimidin iskeletini içeren küçük molekül bir bileşiktir. Klinik uygulamada oral yoldan kullanılabilen dabrafenibin, uygulama sonrası plazma maksimum konsantrasyonuna ulaşma süresi (Tmax) yaklaşık 2 saattir (2).

ETKİ MEKANİZMASI

Kanserlerin moleküler heterojenliğinin daha belirgin hale geldiği günümüzde, terapötik hedeflerden biri de kromozom 7q34'te yer alan BRAF proto-onkogenidir. Hücre büyümesi, bölünmesi, farklılaşması ve apoptoz gibi temel hücresel süreçleri düzenleyen BRAF proteini, MAPK (mitojenle aktive olan protein kinaz) yolu üzerinde yer alan hücre içi bir kinazdır. BRAF V600E başta olmak üzere aktivasyon sağlayan BRAF mutasyonları, MAPK yolunun liganddan bağımsız aktivasyonuna neden olarak aşağı akış MEK ve ERK'nin kontrolsüz fosforilasyonunu tetikler; bunun sonucunda anormal hücresel proliferasyonu ve tümör progresyonu gelişir. BRAF inhibitörleri, mutant BRAF'ı hedefleyerek bu anormal aktivasyon sinyalinin baskılanmasını sağlar. Dabrafenib; vemurafenib ve encorafenib ile birlikte klinik kullanımdaki BRAF inhibitörlerinden biridir. Bu ajanlar belirli tümör tiplerinde monoterapi olarak etkili olabilmekle birlikte, BRAF inhibitör monoterapisi sırasında edinilmiş direnç gelişimi, hastalık progresyonu ve paradoksal MAPK aktivasyonu ile ilişkili kutanöz yan etkiler (keratoakantom ve skuamöz hücreli karsinom gibi) gözlenebilmektedir. Bu nedenle çift blokaj etkisinden yararlanmak ve tedavi etkinliğini artırırken yan etki profilini iyileştirmek amacıyla MEK inhibitörleri ile kombinasyon stratejileri geliştirilmiştir. Klinik uygulamada, uygun hastalarda dabrafenib–trametinib kombinasyonu, BRAF V600E mutasyonu içeren farklı tümör tiplerinde etkinliği gösterilmiş tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (1,3,4,5).

KLİNİK ÇALIŞMALAR

BREAK-3 Çalışması: Dabrafenib vs Dakarbazin (BRAF V600E metastatik melanom)

BREAK-3 çalışması, daha önce sistemik tedavi almamış BRAF V600E mutasyonu pozitif metastatik melanom hastalarında dabrafenib ile dakarbazinin etkinlik ve güvenilirliğini karşılaştıran faz III randomize bir klinik çalışmadır. Sonuçlar, dabrafenibin dakarbazine kıyasla progresyonsuz sağkalımı (PFS) anlamlı olarak uzattığını göstermiştir (medyan PFS 5.1 ay vs 2.7 ay; HR 0.33, %95 GA 0.20–0.54; p<0.0001) (Tablo 1). Çalışmada dabrafenib ile tedavi edilen hastalarda en sık

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

DOI: 10.37609/akya.4435.c21705

KARDİYOTOKSİSİTE YÖNETİMİ

Kardiyak toksisite riski nedeniyle periferik ödem veya kalp yetmezliğine işaret eden semptomlar varlığında ekokardiyografi (EKO) yapılmalıdır. Asemptomatik ejeksiyon fraksiyonu (EF) düşüşü saptanması durumunda ilaca ara verilerek 2-4 hafta sonra kontrol EKO yapılması önerilir. EF değerleri normale dönerse tedaviye daha düşük doz seviyesinde devam edilebilir. Ancak EF değerlerinde düşüşün devam etmesi veya kötüleşmesi halinde ilacın stoplanması değerlendirilmelidir. Artmış hipertansiyon sıklığı nedeniyle dabrafenib kullanan hastalarda kan basıncı ölçülmesi ve izlenmesi tavsiye edilir. Yan etkiler arasında bildirilen uzamış QTc nedeniyle; düzeltilemeyen elektrolit anormallikleri (hipomagnezemi dahil) olan, uzun QT sendromu olan veya QT aralığını uzatan tıbbi ürünler kullanan hastalarda dabrafenib tedavisi önerilmez. Dabrafenib tedavisine başlamadan önce ve tedaviye başlandıktan 1 ay sonra EKG çekilmesi ve elektrolit takibi önerilmektedir (13,14).

OKÜLER TOKSİSİTE YÖNETİMİ

Oküler toksisite ortaya çıktığında ilaca geçici ara verilmesi, oftalmoloji konsültasyonu, topikal steroid tedavisi ve çoğu olguda doz azaltılması ile yönetilebilir (14).

DİĞER YAN ETKİLERİN YÖNETİMİ

Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallikler doz düşürülmesi, tedaviye ara verilmesi veya kesilmesiyle yönetilebilir. Artralji yaygın bir yan etki olup tedavinin ilk birkaç ayında ortaya çıkabilir ve çoğu hastada basit analjeziklere ve anti-enflamatuar ilaçlara yanıt verir. İshal de sık görülen bir yan etki olup genellikle hafif-orta şiddettedir ve semptomatik tedavi ile yönetilebilir. Bu kapsamda loperamid başlanması, gerekli durumda ilaca ara verilmesi ve klinik olarak uygun olduğunda daha düşük dozda yeniden başlanması düşünülebilir. Ayrıca asemptomatik hiperglisemi klinik çalışmalarda bildirilen yan etkiler arasında yer almakta olup, tedavi süresince özellikle diyabetik hastalarda serum glikoz düzeylerinin uygun şekilde izlenmesi önerilmektedir (13,14).

KAYNAKLAR

1. Dean L, Kane M. Dabrafenib therapy and BRAF genotype. Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kattman BL, Malheiro AJ (ed.). *Medical Genetics Summaries* içinde. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2017.
2. National Center for Biotechnology Information (2026). PubChem Compound Summary for CID 44462760, Dabrafenib. Retrieved January 26, 2026 from https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dabrafenib.
3. Belden S, Flaherty KT. MEK and RAF inhibitors for BRAF-mutated cancers. *Expert Reviews in Molecular Medicine*. 2012;14:e17. doi:10.1017/erm.2012.11.
4. Shan KS, Rehman TU, Ivanov S, et al. Molecular targeting of the BRAF proto-oncogene/mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway across cancers. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(1):624. doi:10.3390/ijms25010624.
5. Gouda MA, Subbiah V. Expanding the benefit: dabrafenib/trametinib as tissue-agnostic therapy for BRAF V600E-positive adult and pediatric solid tumors. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2023;43:e404770. doi:10.1200/EDBK_404770.
6. Latimer NR, Abrams KR, Amonkar MM, et al. Adjusting for the Confounding Effects of Treatment Switching-The BREAK-3 Trial: Dabrafenib Versus Dacarbazine. *The Oncologist*. 2015;20(7):798–805. doi:10.1634/theoncologist.2014-0429.
7. Tafinlar (dabrafenib) [prescribing information]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corporation; March 2025.
8. Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2017;28(7):1631–1639. doi:10.1093/annonc/mdx176.
9. Grob JJ, Amonkar MM, Karaszewska B, et al. Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(13):1389–1398. doi:10.1016/S1470-2045(15)00087-X.
10. Schadendorf D, Hauschild A, Santinami M, et al. Patient-reported outcomes in patients with resected, high-risk melanoma with $BRAF^{V600E}$ or $BRAF^{V600K}$ mutations treated with adjuvant dabrafenib plus trametinib (COMBI-AD): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(5):701-710. doi:10.1016/S1470-2045(18)30940-9
11. Planchard D, Besse B, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(7):984-993. doi:10.1016/S1470-2045(16)30146-2
12. Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600E-mutant anaplastic thyroid cancer: updated analysis from the phase II ROAR basket study. *Ann Oncol*. 2022;33(4):406-415. doi:10.1016/j.annonc.2021.12.014
13. KIDI, M. M., & BAYRAM, E. (2025). BRAF İnhibitörleri, Yan Etkileri ve Yan Etki Yönetimi. *Turkiye Klinikleri Medical Oncology-Special Topics*, 18(3), 39-46.
14. Welsh SJ, Corrie PG. Management of BRAF and MEK inhibitor toxicities in patients with metastatic melanoma. *Ther Adv Med Oncol*. 2015;7(2):122-136. doi:10.1177/1758834014566428

ENCORAFENİB

Çiğdem YILDIRIM [1]

ETKİ MEKANİZMASI

Kromozom 7'nin uzun kolunda (7q34) lokalize olan BRAF geni, MAP kinaz/ERK sinyal yolunun önemli bir bileşeni olan serin/treonin kinaz BRAF proteinini kodlamaktadır. Bu sinyal yolu; hücresel büyüme, proliferasyon, farklılaşma, yaşlanma ve apoptoz gibi temel hücresel süreçlerin düzenlenmesinde kritik rol oynamaktadır (5).

BRAFV600E inhibitörlerine yönelik monoterapi başlangıçta klinik etkinlik göstermekle birlikte, zamanla gelişen edinilmiş direnç ve paradoksal aktivasyon mekanizmaları, MAPK sinyal yolunun yeniden aktivasyonuna yol açarak hastalık progresyonu ile ilişkilendirilmektedir (6-8). Edinilmiş direncin gelişimini geciktirmek ve MAPK sinyal yolunun yeniden aktivasyonunu engellemek amacıyla, BRAF inhibitörleri ile MAPK kaskadının aşağı akışında yer alan MEK inhibitörlerinin birlikte kullanıldığı dikey (vertical) hedefleme stratejileri geliştirilmiştir (8). BRAF inhibitörü enkorafenib ile MEK inhibitörü binimetinib kombinasyonu, BRAFV600E mutasyonuna sahip metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri (NSCLC) hastalarında etkinlik ve güvenliliğin değerlendirilmesine yönelik devam eden faz II klinik çalışmalarda araştırılmaktadır (9-11).

Enkorafenibin hedefe bağlanma sonrası ayrışma yarı ömrünün yaklaşık 30 saat olduğu gösterilmiş olup, bu sürenin dabrafenib için yaklaşık 2 saat ve vemurafenib için yaklaşık 0,5 saat olduğu bildirilmektedir (12). Enkorafenibin, BRAF V600 mutasyonu taşıyan hücre hatlarında, dabrafenib ve vemurafenibe kıyasla daha güçlü antiproliferatif etki gösterdiği bildirilmiştir (12).

Klinik Çalışmalar

COLUMBUS Çalışması: Enkorafenib + Binimetinib vs Enkorafenib vs Vemurafenib (BRAF V600-mutant metastatik melanom)

COLUMBUS çalışması, 28 ülkede 162 merkezde gerçekleştirilen, iki bölümden oluşan, randomize, açık etiketli faz III bir klinik çalışmadır. Çalışmaya, ≥18 yaş, histolojik olarak doğrulanmış, lokal ileri (AJCC evre IIIB–IV), rezeke edilemeyen veya metastatik kutanöz ya da primeri bilinmeyen melanomlu; BRAF-V600E/K mutasyonu pozitif; ECOG performans skoru 0–1 olan ve daha önce tedavi almamış veya birinci basamak immünoterapi sonrası progresyon göstermiş hastalar dahil edilmiştir. Çalışmanın 1. bölümünde, hastalar etkileşimli yanıt teknolojisi aracılığıyla rastgele (1:1:1 oranında) günde bir kez 450 mg oral encorafenib artı günde iki kez 45 mg oral binimetinib (encorafenib artı binimetinib grubu), günde bir kez 300 mg oral encorafenib (encorafenib grubu) veya günde iki kez 960 mg oral vemurafenib (vemurafenib grubu) almak üzere gruplara ayrıldı (13).

Medyan 16,6 aylık takip süresi (%95 GA: 14,8–16,9) sonunda, enkorafenib ve binimetinib kombinasyon kolunda medyan progresyonsuz sağkalım 14,9 ay (%95 GA: 11,0–18,5) olarak saptanırken, vemurafenib kolunda bu süre 7,3 ay (%95 GA: 5,6–8,2) ve en-

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

DOI: 10.37609/akya.4435.c21706

Yan Etki	Grade 1 (Hafif)	Grade 2 (Orta)	Grade 3 (Şiddetli)	Grade 4 (Hayatı Tehdit Eden)
Ateş	Semptomatik tedavi	Kısa süre ara	Tedaviye ara	Tedavi kesilir
Döküntü	Topikal tedavi	Ara + steroid	Kes + steroid	Kalıcı kesim
Kutanöz SCC	Eksizyon, devam	Eksizyon, devam	Eksizyon, devam	Eksizyon, devam
EF düşüşü	İzlem	Ara + EKO	Kes/azalt	Kalıcı kesim
Hipertansiyon	İzlem	Antihipertansif	Ara + kontrol	Kes
QT uzaması	İzlem	Elektrolit düzelt	Ara	Kes
Oküler toksisite	İzlem	Konsültasyon	Ara	Kes
Hepatotoksisite	İzlem	Doz azalt	Ara	Kes
Diyare	Diyet	Loperamid	Ara	Yatış
Artralji	Analjezik	NSAID	Ara	Kes
CK artışı	İzlem	Takip	Ara	Kes

Ayrıca tedavi süresince, özellikle riskli hastalarda, metabolik parametrelerin (örneğin kan glukozu) düzenli izlenmesi önerilmektedir.

Kısaca enkorafenib ile ilişkili advers etkilerin yönetimi, toksisitenin şiddetine (CTCAE derecelendirmesi) göre basamaklı bir yaklaşım gerektirir. Hafif yan etkiler genellikle semptomatik tedavi ile kontrol altına alınabilirken, orta ve şiddetli toksisitelerde tedaviye geçici ara verilmesi, doz azaltımı veya tedavinin kesilmesi gerekebilir. Kombinasyon tedavilerinde (özellikle binimetinib ile) kardiyak, oküler ve kas toksisiteleri açısından daha yakın izlem önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Al-Salama, Zaina T. "Encorafenib: a review in metastatic colorectal cancer with a BRAF V600E mutation." *Drugs* 81.7 (2021): 849-856.
2. Santarpia, L., Lippman, S. M., & El-Naggar, A. K. (2012). Targeting the MAPK–RAS–RAF signaling pathway in cancer therapy. *Expert opinion on therapeutic targets*, *16*(1), 103-119.
3. Martínez-Limón, A., Joaquin, M., Caballero, M., Posas, F., & De Nadal, E. (2020). The p38 pathway: from biology to cancer therapy. *International journal of molecular sciences*, *21*(6), 1913.
4. Piscitelli, J., Reddy, MB, Wollenberg, L., Del Frari, L., Gong, J., Wood, L.,... & Williams, JH (2024). Encorafenib'in bupropion, rosuvastatin ve koproporfirin I üzerindeki etkisinin klinik değerlendirmesi ve statin birlikte uygulanmasına ilişkin hususlar. *Klinik Farmakokinetik*, *63* (4), 483-496.
5. Peyssonnaux, C., & Eychène, A. (2001). The Raf/MEK/ERK pathway: new concepts of activation. *Biology of the Cell*, *93*(1-2), 53-62.
6. Poulikakos, P. I., Zhang, C., Bollag, G., Shokat, K. M., & Rosen, N. (2010). RAF inhibitors transactivate RAF dimers and ERK signalling in cells with wild-type BRAF. *Nature*, *464*(7287), 427-430.
7. Hatzivassiliou, G., Song, K., Yen, I., Brandhuber, B. J., Anderson, D. J., Alvarado, R.,... & Malek, S. (2010). RAF inhibitors prime wild-type RAF to activate the MAPK pathway and enhance growth. *Nature*, *464*(7287), 431-435.
8. Subbiah, V., Baik, C., & Kirkwood, J. M. (2020). Clinical development of BRAF plus MEK inhibitor combinations. *Trends in cancer*, *6*(9), 797-810.
9. Abdayem, P., & Planchard, D. (2022). Ongoing progress in BRAF-mutated non-small cell lung cancer. *Clin Adv Hematol Oncol*, *20*(11), 662-672.
10. Riely, G. J., Smit, E. F., Ahn, M. J., Felip, E., Ramalingam, S. S., Tsao, A.,... & Johnson, B. E. (2023). Phase II, open-label study of encorafenib plus binimetinib in patients with BRAF V600-mutant metastatic non–small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*, *41*(21), 3700-3711.
11. Planchard, D., Sanborn, R. E., Negrao, M. V., Vaishnavi, A., & Smit, E. F. (2024). BRAFV600E-mutant metastatic NSCLC: disease overview and treatment landscape. *NPJ precision oncology*, *8*(1), 90.
12. Delord, J. P., Robert, C., Nyakas, M., McArthur, G. A., Kudchakar, R., Mahipal, A.,... & Dummer, R. (2017). Phase I dose-escalation and-expansion study of the BRAF inhibitor encorafenib (LGX818) in metastatic BRAF-mutant melanoma. *Clinical Cancer Research*, *23*(18), 5339-5348.
13. Schadendorf, D., Dummer, R., Flaherty, K. T., Robert, C., Arance, A., de Groot, J. W. B., Garbe, C., Gogas, H. J., Gutzmer, R., Krajsová, I., Liszkay, G., Loquai, C., Mandalà, M., Yamazaki, N., Queirolo, P., Guenzel, C., Polli, A., Thakur, M., di Pietro, A., & Ascierto, P. A. (2024). COLUMBUS 7-year update: A randomized, open-label, phase III trial of encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600E/K-mutant melanoma. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, *204*, 114073.
14. Kopetz, S., Grothey, A., Yaeger, R., Van Cutsem, E., Desai, J., Yoshino, T., Wasan, H., Ciardiello, F., Loupakis, F., Hong, Y. S., Steeghs, N., Guren, T. K., Arkenau, H. T., Garcia-Alfonso, P., Pfeiffer, P., Orlov, S., Lonardi, S., Elez, E., Kim, T. W., Schellens,

J. H. M., … Tabernero, J. (2019). Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in *BRAF* V600E-Mutated Colorectal Cancer. *The New England journal of medicine*, *381*(17), 1632–1643.

15. Riely, G. J., Ahn, M. J., Clarke, J. M., Dagogo-Jack, I., Esper, R., Felip, E., Gelsomino, F., Goldman, J. W., Hussein, M., Johnson, M., Marrone, K. A., Morgensztern, D., Nadal, E., Negrao, M. V., Offin, M., Provencio, M., Ramalingam, S. S., Roof, L., Sanborn, R. E., Smit, E. F., … Johnson, B. E. (2025). Updated Efficacy and Safety From the Phase 2 PHAROS Study of Encorafenib Plus Binimetinib in Patients With BRAF V600E-Mutant Metastatic NSCLC-A Brief Report. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, *20*(10), 1538–1547.
16. Dummer, R., Ascierto, P. A., Gogas, H. J., Arance, A., Mandala, M., Liszkay, G.,... & Flaherty, K. T. (2018). Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, *19*(5), 603-615.
17. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Adverse events associated with encorafenib plus binimetinib in the COLUMBUS study: incidence, course and management. *Eur J Cancer.* 2020;126:33–44.
18. Welsh, S. J., & Corrie, P. G. (2015). Management of BRAF and MEK inhibitor toxicities in patients with metastatic melanoma. *Therapeutic advances in medical oncology*, *7*(2), 122-136.
19. Baik, C., Cheng, M. L., Dietrich, M., Gray, J. E., & Karim, N. A. (2024). A practical review of encorafenib and binimetinib therapy management in patients with BRAF V600E-mutant metastatic non-small cell lung cancer. *Advances in Therapy*, *41*(7), 2586-2605.
20. Castillejo Becerra, C. M., Smith, W. M., & Dalvin, L. A. (2023). Ophthalmic adverse effects of BRAF inhibitors. *European Journal of Ophthalmology*, *33*(2), 1224-1231.
21. Boccaccino, A., Borelli, B., Intini, R., Antista, M., Bensi, M., Rossini, D.,... & Cremolini, C. (2022). Encorafenib plus cetuximab with or without binimetinib in patients with BRAF V600E-mutated metastatic colorectal cancer: real-life data from an Italian multicenter experience. *ESMO open*, *7*(3), 100506.
22. Nakajima, I., Yoshino, K., & Tsuji, H. (2025, November). Incidence and Management of Retinopathy and Uveitis in Patients Receiving BRAF/MEK Inhibitor Therapy. In *Seminars in Ophthalmology* (Vol. 40, No. 8, pp. 775-781). Taylor & Francis.
23. Nakamura, H., Suzumura, K., Oiwa, K., Tsuchiya, T., Nishimae, K., Tanaka, M.,... & Okamoto, Y. (2025). Ophthalmic Toxicities in BEACON Triplet Therapy for BRAF V600E-Mutant Colorectal Cancer: A Case Series. *Journal of the Anus, Rectum and Colon*, *9*(4), 465-471.
24. Gravbrot, N., & Sundararajan, S. (2019). Severe Drug-Induced Liver Injury from Combination Encorafenib/Binimetinib. *Case Reports in Oncological Medicine*, *2019*(1), 3051945.

VEMURAFENİB

Saadet SİM [1]

MOLEKÜL

Vemurafenib, oral yoldan kullanılan, küçük molekül yapısında bir tirozin kinaz inhibitörüdür ve BRAF V600 mutasyonunu taşıyan tümörlerde hedefe yönelik tedavi amacıyla geliştirilmiştir.(1)

İlaç, hücre içi sinyal iletiminde görev alan RAF kinaz ailesinin mutant formunu hedef alarak MAPK yolağının aşırı aktivasyonunu inhibe etmeyi amaçlar. Farmakolojik olarak, selektif BRAF inhibitörleri sınıfında yer almakta olup, hedef protein üzerinde yüksek özgüllük göstermesi nedeniyle klasik sitotoksik kemoterapilerden farklı bir etki profiline sahiptir.(2) Bu özelliği kendine özgü yan etki profili ortaya çıkmasına da neden olur.

Vemurafenibin lipofilik özelliği nedeniyle oral biyoyararlanımı bulunmakta ve klinik uygulamada sürekli günlük doz rejimleri şeklinde kullanılmaktadır. Farmakokinetik özellikleri, düzenli kullanımda stabil plazma düzeylerine ulaşılmasına sağlar.(3)

ETKİ MEKANİZMASI

MAPK sinyal yolu (RAS–RAF–MEK–ERK), hücre büyümesini düzenleyen ana hücresel yollardan biridir. Normalde bu yolak, hücre yüzeyindeki reseptör tirozin kinazların aktivasyonu ile başlatılır ve feedback mekanizmaları ile kontrol altında tutulur. Bu sayede hücresel çoğalma ve apoptoz arasında denge sağlanır.(1) Ancak kanser hücrelerinde, özellikle malign melanomda, bu sinyal yolu dış uyarılardan bağımsız olarak kontrolsüz biçimde aktive olmaktadır.(1)

BRAF V600E mutasyonu, BRAF kinazının sürekli aktif kalmasına yol açar. MAPK yolunun devamlı çalışması ile ERK fosforilasyonu artar ve tümör hücrelerinde proliferasyon hızlanır. Aynı zamanda apoptoz baskılanır ve hücrelerin ömrü uzar.(2)

Vemurafenib, mutant BRAF kinazını hedefleyen selektif bir inhibitördür. İlacın BRAF'ın ATP bağlanma bölgesine bağlanarak kinaz aktivitesini baskıladığı gösterilmiştir. Bu etki sonucunda MEK ve ERK aktivasyonu azalır. Hücre döngüsü yavaşlar ve bazı tümör hücrelerinde apoptozda artış gözlenir. Bu durum, tümör hacminde küçülme ve dolayısıyla semptomlarda düzelme ile kendini gösterir.(3)

Bununla birlikte, vemurafenibin biyolojik etkileri her zaman yalnızca inhibisyon yönünde değildir. BRAF wild-type hücrelerde ve özellikle RAS mutasyonu taşıyan hücrelerde RAF proteinlerinin dimerizasyonu artabilir. Bu durum, MAPK yolunun paradoksal biçimde aktive olmasına yol açabilir. Bu etki, tedavi sırasında bazı hastalarda yeni gelişen kutanöz lezyonlar ve sekonder deri tümörleri ile ilişkilendirilmiştir.(4)

Tedavi sürecinde gelişen sekonder direnç mekanizmaları da klinik önem taşır. Bazı hastalarda başlangıçta belirgin yanıt alınmasına rağmen, ilerleyen dönemde tümör hücreleri alternatif sinyal yolaklarını aktive edebilir. NRAS mutasyonları, BRAF geninin amplifikasyonu veya MEK/ERK düzeyinde reaktivasyon bu mekanizmalar arasında yer alır. Bu değişiklikler, vemurafenibin uzun dönem etkinliğini sınırlayan başlıca faktörlerdendir.(5)

[1] Uzm. Dr., Konya Beyhekim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği saadetsimyildirim@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-7441-3532

DOI: 10.37609/akya.4435.c21707

- **Grade 2:** Destekleyici tedavi yoğunlaştırılır; klinik etkiye göre kısa süreli tedavi arası verilebilir.
- **Grade 3:** Tedaviye geçici ara verilir; toksisite geriledikten sonra doz azaltımı ile yeniden başlanır.
- **Grade 4:** Yaşamı tehdit eden toksisite varlığında tedavinin kalıcı olarak kesilmesi ve alternatif tedavilerin değerlendirilmesi önerilir.

KAYNAKLAR

1. Wellbrock C, Karasarides M, Marais R. The RAF proteins take centre stage. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2004;5(11):875–885.
2. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002;417(6892):949–954.
3. Bollag G, Hirth P, Tsai J, et al. Clinical efficacy of a RAF inhibitor needs broad target blockade in BRAF-mutant melanoma. *Nature*. 2010;467(7315):596–599.
4. Poulikakos PI, Zhang C, Bollag G, Shokat KM, Rosen N. RAF inhibitors transactivate RAF dimers and ERK signalling in cells with wild-type BRAF. *Nature*. 2010;464(7287):427–430.
5. Long GV, Fung C, Menzies AM, et al. Increased MAPK reactivation in early resistance to BRAF inhibition in melanoma. *Clin Cancer Res*. 2014;20(16):4209–4218.
6. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutant melanoma. *N Engl J Med*. 2014;371(20):1867–1876.
7. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2507–2516.
8. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, et al. Survival in BRAF V600–mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med*. 2012;366(8):707–714.
9. Dummer R, Goldinger SM, Turtschi CP, et al. Vemurafenib in patients with BRAF V600-mutant melanoma with brain metastases: a prospective, open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(4):436–444.
10. Diamond EL, Subbiah V, Lockhart AC, et al. Vemurafenib for BRAF V600–mutant Erdheim–Chester disease and Langerhans cell histiocytosis: analysis of a phase 2, open-label, multicentre trial. *Blood*. 2018;132(15):1528–1539.
11. Larkin J, Del Vecchio M, Ascierto PA, et al. Vemurafenib in patients with BRAF(V600) mutant metastatic melanoma: safety profile and management of adverse events. *Ann Oncol*. 2014;25(4):767–774.
12. Long GV, Trefzer U, Davies MA, et al. Dabrafenib in patients with BRAF(V600E)–positive metastatic melanoma: safety and tolerability. *Lancet*. 2012;380(9839):358–365.
13. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. Bethesda (MD): NCI; 2017.
14. Lacouture ME, et al. Dermatologic adverse events associated with BRAF inhibitors: pathophysiology and management. *Oncologist*. 2013;18(3):314–322.
15. Anforth R, Fernandez-Peñas P, Long GV. Cutaneous toxicities of RAF inhibitors. *Lancet Oncol*. 2013;14(1):e11–e18.

KOBİMETİNİB

Bedriye AÇIKGÖZ YILDIZ [1]

MOLEKÜL BİLGİSİ

Kobimetinib; mitojenle aktive olan protein kinaz kinaz (MAPKK-MEK) olan MEK1- MEK2'nin geri dönüşümlü inhibitörüdür. Kobimetinib selektif ve potent olan bir serin-treonin kinaz inhibitörüdür. Oral MEK 1-2 inhibitörü olan kobimetinib 10 Kasım 2015 tarihinde FDA tarafından onaylanmıştır. BRAF V600E, V600K mutasyonları olan metastatik veya rezeke edilemeyen (evre 3C) malign melanomda anti-BRAF ajan vemurafenible birlikte kullanılır.

ETKİ MEKANİZMASI

MAPK-ERK (Mitojen ile aktive edilmiş kinaz-Extraselüler sinyalle regüle edilen kinaz) sinyal yolağı büyüme faktörleri (RAS-RAF-MEK-ERK) ve diğer sinyallerle aktive edilmiş ökaryotik hücrelerin ve çeşitli tümör hücrelerinin hayatta kalmasını düzenleyen bir yolaktır. MAPK sinyal yolu hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu, motilite de olmak üzere çeşitli hücresel aktivitelerin düzenlenmesinde kritik rol alır. Tüm kanserlerin üçte birinden fazlasında MAPK sinyal yolağı disregülasyonu görülmektedir. MAPK yolağı RAS (rat sarkom ilişkili protein), RAF (rapidly accelerated fibrosarcoma-hızlı tetiklenen fibrosarkom protoonkogeni), MEK ve ERK sinyal yolaklarından oluşur. Bu yolakla hücre yüzeyinde oluşan proliferatif sinyaller sitoplazmik sinyalizasyon yoluyla çekirdeğe iletilir. Öncelikle büyüme faktörünün hücreyi uyarması ile GTP bağlayan RAS aktive olur. RAS; RAF'ı aktive eder. RAF; MEK'i fosforile ve aktive eder. MEK de ERK'i fosforiller, ERK çekirdekteki, sitozoldeki hedef proteinleri fosforiller ve hücre bölünür. (1) MEK inhibitörleri bu yolağı hedefler hücre proliferasyonunu inhibe eder apoptozu indükler. RAF proteinlerinin A, B, C olmak üzere üç tipi tanımlanmıştır. Mutasyona en meyilli, kinaz aktivitesi en güçlü olan B-RAF'tır. (2) BRAF geninde en sık görülen mutasyon V600 (V600E, V600K) olup kutanöz malign melanomların da yarısında bulunan bu mutasyon MAPK yolunun sürekli aktivasyonuna yol açar. Kobimetinib MEK proteinine bağlanarak ERK'in aktifleştirmesini engeller, çekirdeğe bölünme sinyali gidemez ve malign hücreler çoğalamaz. (3)

İlk MEK inhibitörü 1995 yılında rapor edilmiş. Günümüzde kullanımını FDA tarafından onaylanan MEK inhibitörleri malign melanomda kullanılan trametinib, kobimetinib, binimetinib ve nörofibromatoziste pediatrik hasta grubunda onaylanan selumetinibtir. Kobimetinib yüksek permeabilite ve yüksek çözünürlüğe sahiptir. Tuz hali hemifumarattır. Moleküler ağırlığı 531.32 daltondur. Mutlak biyoyararlanımı %46'dır. Biyokimyasal IC50 (inhibitör konsantrasyonu) 0,9 nM (nanomolar) dır. Plazma proteinlerine yoğun bağlanır. Ortalama yarı ömrü 44 saattir. Karaciğerde CYP3A4 oksidasyonu ve UGT2B7 glukoronidasyonu ile metabolize edilir. Eliminasyon %76 gaita ile, %18 idrar ile olur. Pik plazma ilaç konsantrasyonuna 2,4 saatte ulaşılır, kararlı plazma seviyeleri ise 9 günde elde edilir. İdrarla eliminasyonu az olması nedeniyle böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması ge-

[1] Uzm. Dr., Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji, bedriyeacikgoz09@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-7976-3358

DOI: 10.37609/akya.4435.c21708

Grade 4 diyare tekrarlaması durumunda kalıcı olarak ilaç kesilir. Diyarelerin %78'i 28 gün içinde geriler.

Diğer görülen yan etkiler ise ateş, anemi, hipoalbunemi, hipo-hiperkalemi, hipokalsemi, hiponatremi ve hipertansiyondur.

KAYNAKLAR

1. Morrison DK. MAP kinase pathways. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012;4(11):a011254. Published 2012 Nov 1. doi:10.1101/cshperspect.a011254
2. Sümer Turanlıgil NC, Uyanıkgil Y. Hücre içi sinyal yolakları ve klinik yansımaları. *Arşiv*. 2010;19(3):180-189.
3. Ribas A, Daud A, Pavlick AC, et al. Extended 5-year follow-up results of a phase 1b study (BRIM7) of vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutant melanoma. *Clin Cancer Res*. 2020;26(1):46-53. doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-4180
4. Chu E, DeVita VT Jr. *Physicians' Cancer Chemotherapy Drug Manual 2022*. 22nd ed. Jones & Bartlett Learning; 2022.
5. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2014;371(20):1867-1876. doi:10.1056/NEJMoa1408868
6. Cotellic (cobimetinib) [prescribing information]. South San Francisco, CA: Genentech USA Inc; 2023.
7. Greco A, Safi D, Swami U, et al. Efficacy and adverse events in metastatic melanoma patients treated with combination BRAF plus MEK inhibitors versus BRAF inhibitors: a systematic review. *Cancers (Basel)*. 2019;11(12):1950. doi:10.3390/cancers11121950
8. Garutti, M., Bergnach, M., Polesel, J., Palmero, L., Pizzichetta, M. A., & Puglisi, F. (2022). BRAF and MEK inhibitors and their toxicities: A meta-analysis. *Cancers*, *15*(1), 171.

BİNİMETİNİB

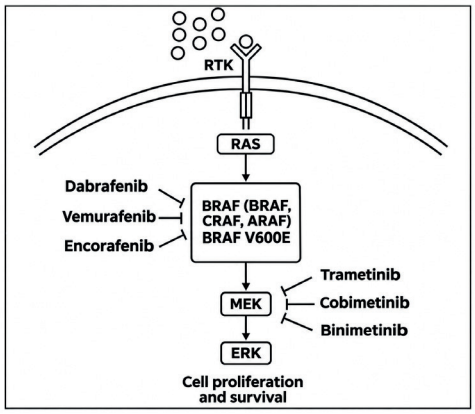
Melek ÖZDEMİR [1]

ETKİ MEKANİZMASI, SİNYAL YOLAKLARI VE BİNİMETİNİB'İN MOLEKÜLER HEDEFİ

MAPK/ERK Sinyal Yolağı

Mitojenle aktifleşen protein kinaz (MAPK) kaskadı (şekil 1) (RAS-RAF-MEK-ERK) hücrenin büyüme, sağkalım, farklılaşma ve apoptozunu içeren süreçte ana düzenleyicilerdendir. Kanser patogenezinde melanom başta olmak üzere bu yolakta sürücü mutasyon tanımlanmıştır. Tanımlanan BRAF V600E/V600K gibi mutasyonların sonucunda tümör proliferasyonu liganddan bağımsız olarak uyarılmakta ve proliferayon hızı kontrol edilememektedir. RAF proteinleri üç tanedir (ARAF, BRAF, CRAF). Normalde, bu proteinler stoplazmada ısı şok proteini 90 (HSP 90) ve MEK ile bağlı monomerlerdir ve inaktiftir. En sık mutasyon BRAF kinazındadır. RAS aktivasyonu RAF dimerizasyonuna neden olur, böylece RAF aktif forma dönüşür. Aktif RAF mitojenle aktive olan ekstraselüler sinyal düzenleyici kinaz 1/2'yi (MEK1/2) fosforiller. Bunun sonucunda ekstraselüler sinyal düzenleyici kinaz 1/2 (ERK 1/2) aktive olarak hücre proliferasyonu ve hayatta kalması tetiklenmiş olur. BRAF'ın eşşiz rolü, dokularda düzenleyici etkisi, ekspresyon kalıbı ve MEK'i kendine özgü aktive etme kapasitesinden kaynaklanmaktadır (1).

BRAF'ta tanımlanan driver mutasyonlar MAPK yolunu üç farklı şekilde etkiler. Sınıf I mutasyonlar, RAS sinyalinden bağımsız olarak çalışır ve dimerizasyona gerek olmadan ERK yolunu aktifleştirir (2). ERK aktivasyonu sonrasında RAS proteinleri üzerinde oluşturduğu negatif feedback ile RAS aktivitesi düşer. V600E, V600K ve V600D sınıf I mutasyonun en dikkat çeken örnekleridir (1,2). Sınıf II mutasyonlar, bir üst basamaktan etkilenen RAS sinyalizasyonunundan bağımsız olan ve sınıf I mutasyonlarından farklı olarak MEK-ERK yolunun aktivasyonu için dimerizasyonun gerekli olduğu mutasyonlardır (3). Sınıf III mutasyonların aktivasyon mekanizması ve terapötik duyarlılığı sınıf I ve sınıf II mutasyonlardan farklıdır. RAF1, NRAS ve HRAS değişiklikleriyle birliktelikleri yüksek ancak KRAS değişikliği nadirdir. Bu mutasyonun olması anti EGFR tedavilere duyarlılığı arttırabileceği düşünülmüştür (4). Son yıllarda yürütülen çalışmalarla, BRAF inhibitörleri organ spesifik ve tümör agnostik tedavi planında sağlık otoritelerinin onayını almıştır. Dokuya özgü farklılıklar tedavi yanıtını etkilemektedir ve bu nedenle de kombinasyon tedavileri dokuya spesifik olarak geliştirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (1).



Şekil 1. *Anti-BRAF/MEK ilaçlarının RAS sinyal yolundaki etki mekanizması (1).*

[1] Uzm. Dr., Denizli Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, melekozdemir@hotmail.com.tr, ORCID iD: 0000-0003-1894-9743,

DOI: 10.37609/akya.4435.c21709

Orta (Toplam bilirubin>1,5 + £3 kat AST yüksekliği) ve şiddetli (toplam bilirubin> üst sınırın 3katı + ³3 kat AST yüksekliği) karaciğer yetmezliği olan hastalarda önerilen tedavi dozu günde iki kez 30 mg'dır.

- **Venöz Tromboembolizm yönetimi:** Komplikasyonsuz DVT veya PE varsa ilaca ara verin. Eğer Grade 0-1'eye kadar düzelirse, azaltılmış dozda devam edin. İyileşme yoksa kalıcı olarak kesilmelidir. Hayatı tehdit eden PE'de kalıcı olarak kesilmelidir.
- **İnterstisyel Akciğer Hastalığı yönetimi:** 4 haftaya kadar binimetinibi kullanmayın. Bu sürede Grade 0-1'e gerileme olursa azaltılmış dozda devam edin. Eğer gerilemezse kalıcı olarak kesilmelidir. Grade 3-4 ise ilacın kullanımı kalıcı olarak kesilmelidir.
- Diğer tüm yan etkilerde Grade 3 ve tekrarlayan Grade 2 ise ilacın kullanımı 4 haftaya kadar ara verilir. Eğer Grade 0-1 seviyesine düşerse ilaç azaltılmış dozda başlanır. İyileşme olmazsa kalıcı olarak kesilir. Grade 4 yan etkilerde ilacın kullanımı kalıcı olarak kesilmesi düşünülmelidir (14-16).

KAYNAKLAR

1. Mechahougui H, Gutmans J, Gouasmi R, et al. BRAF targeting across solid tumors: molecular aspects and clinical applications. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26(8):3757. doi:10.3390/ijms26083757.
2. Yaeger R, Corcoran RB. Targeting Alterations in the RAF-MEK Pathway. *Cancer Discov*. 2019;9(3):329-341. doi:10.1158/2159-8290.CD-18-1321
3. Yao Z, Yaeger R, Rodrik-Outmezguine V, *et al.* Tumours with class 3 BRAF mutants are sensitive to the inhibition of activated RAS. *Nature* 548, 2017;234–238. Doi:10.1038/nature23291
4. Özgü E, Kaplan BG, Sivakumar S, et al. Therapeutic vulnerabilities and pan cancer landscape of BRAF class III mutations in epithelial solid tumors. *BJC Rep*. 2024;2(1):77. doi:10.1038/s44276-024-00086-2
5. Baik C, Cheng ML, Dietrich M, et al. A Practical review of encorafenib and binimetinib therapy management in patients with BRAF V600E mutant metastatic non small cell lung cancer. *Adv Ther*. 2024;41(7):2586-2605. doi:10.1007/s12325-024-02839-4
6. Piscitelli J, Reddy MB, Wollenberg L, et al. An evaluation of the drug ınteraction potential of encorafenib in combination with binimetinib using the ınje cocktail in patients with cancer. *Clin Pharmacol Ther*. 2026;119(2):375-380. doi:10.1002/cpt.70117
7. Tabernero J, Grothey A, Van Cutsem E, et al. Encorafenib Plus Cetuximab as a New Standard of Care for Previously Treated *BRAF* V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Updated Survival Results and Subgroup Analyses from the BEACON Study. *J Clin Oncol*. 2021;39(4):273-284. doi:10.1200/JCO.20.02088
8. Dummer R, Schadendorf D, Ascierto PA, et al. Binimetinib versus dacarbazine in patients with advanced NRAS-mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(4):435-445. doi:10.1016/S1470-2045(17)30180-8
9. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(5):603-615. doi:10.1016/S1470-2045(18)30142-6
10. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(10):1315-1327. doi:10.1016/S1470-2045(18)30497-2
11. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in *BRAF* V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1632-1643. doi:10.1056/NEJMoa1908075
12. Monk BJ, Grisham RN, Banerjee S, et al. MILO/ENGOT-ov11: Binimetinib Versus Physician's Choice Chemotherapy in Recurrent or Persistent Low-Grade Serous Carcinomas of the Ovary, Fallopian Tube, or Primary Peritoneum. *J Clin Oncol*. 2020;38(32):3753-3762. doi:10.1200/JCO.20.01164
13. Schadendorf D, Dummer R, Robert C, et al. STARBOARD: encorafenib + binimetinib + pembrolizumab for first-line metastatic/unresectable *BRAF* V600-mutant melanoma. *Future Oncol*. 2022;18(17):2041-2051. doi:10.2217/fon-2021-1486 *(ClinicalTrials.gov ID:NCT04657991)*
14. Pfizer Medical. MEKTOVI® (binimetinib) Dosage and Administration. Pfizer Medical; 2025. Accessed April 11, 2026.
15. U.S. Food and Drug Administration. MEKTOVI (binimetinib) tablets: Full Prescribing Information. U.S. FDA; 2024. Accessed April 11, 2026.
16. Pfizer. BRAFTOVI® (encorafenib) + MEKTOVI® (binimetinib) Prescribing Information and Safety Materials. Pfizer; 2025. Accessed April 11, 2026.

ALEKTİNİB

Fariz Emrah ÖZKAN [1]

MOLEKÜL BİLGİSİ

Alektinib hidroklorür, oral yolla kullanılan, küçük moleküllü ve yüksek ALK seçiciliğine sahip ikinci kuşak bir tirozin kinaz inhibitörüdür (2,10). Kimyasal yapısı itibarıyla benzokarbazol türevi olan alektinib, ALK tirozin kinaz domenine yüksek afinite ile bağlanarak enzimin fosforilasyon aktivitesini güçlü ve sürdürülebilir biçimde inhibe eder. Molekülün tasarımında temel hedef, ALK füzyon proteinlerine maksimum bağlanma kapasitesi sağlarken, ALK dışı kinazlara minimal etki göstererek hedef dışı toksisiteleri azaltmaktır.

Alektinibin moleküler yapısı, özellikle ALK tirozin kinaz domenindeki hidrofobik bağlanma ceplerine güçlü etkileşim gösterecek şekilde optimize edilmiştir. Bu özellik, ilacın hem primer EML4ALK füzyon varyantlarına hem de tedavi sırasında gelişebilen çok sayıda sekonder ALK mutasyonuna karşı etkinliğini korumasını sağlamaktadır (10,11). Klinik açıdan bakıldığında bu durum, uzun süreli hastalık kontrolü ve tedavi sürekliliği açısından kritik bir avantaj sunmaktadır.

Farmakodinamik açıdan alektinibin bağlanma kinetiği, hızlı başlangıçlı ve uzun süreli ALK inhibisyonu ile karakterizedir. Bu durum, dalgalı plazma düzeylerine rağmen hücresel sinyalizasyonun etkin biçimde baskılanmasına olanak tanır. Klinik öncesi çalışmalarda alektinibin düşük nanomolar konsantrasyonlarda dahi ALK fosforilasyonunu inhibe edebildiği gösterilmiştir. Bu güçlü farmakodinamik etki, klinik çalışmalarda gözlenen yüksek ve kalıcı yanıt oranlarının biyolojik temelini oluşturmaktadır.

Alektinibin Pglikoprotein substratı olmaması, ilacın kanbeyin bariyerini etkin biçimde geçebilmesini sağlamaktadır. Bu farmakolojik özellik, ALK pozitif KHDAK hastalarında sık görülen santral sinir sistemi (SSS) metastazlarının hem tedavisinde hem de profilaksisinde belirgin bir klinik avantaj sunmaktadır (7,8,13). Klinik öncesi hayvan modellerinde ve insan farmakokinetik çalışmalarında, alektinibin beyin dokusunda plazmaya yakın konsantrasyonlara ulaştığı gösterilmiş; bu bulgular daha sonra randomize klinik çalışmalarla da doğrulanmıştır.

Farmakokinetik açıdan alektinib oral alım sonrası iyi emilir ve plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır. Karaciğerde başlıca sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) enzimi aracılığıyla metabolize edilir ve aktif metaboliti olan M4, ana molekül ile benzer ALK inhibitör aktivite göstermektedir (10). Alektinib ve M4 metaboliti birlikte değerlendirildiğinde toplam farmakolojik etkinliğin sürekliliği sağlanmaktadır. Ortalama eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 32–34 saat olup günde iki kez dozlama ile stabil plazma konsantrasyonları elde edilmektedir. Gıda ile birlikte alım biyoyararlanımı anlamlı düzeyde artırmakta olup klinik pratikte ilacın yemekle birlikte kullanılması önerilmektedir (2).

Bu farmakolojik ve moleküler özelliklerin bütünü değerlendirildiğinde, alektinib yalnızca güçlü bir ALK inhibitörü değil, aynı zamanda santral sinir sistemi etkinliği, uzun süreli tolerabilitesi ve seçici bağlanma profili ile ALK pozitif KHDAK için rasyonel

[1] Uzm. Dr., Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıbbi Onkoloji, dr.emrah.oz@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-4347-0366

DOI: 10.37609/akya.4435.c21710

yaklaşım olarak kabul edilmektedir (3,5,7). Bununla birlikte, tedavi süresince gelişebilecek direnç mekanizmaları, sonraki basamak tedavi seçeneklerinin planlanmasını zorunlu kılmaktadır.

Alektinib tedavisi sonrası gelişen progresyonlarda, progresyonun lokal mi yoksa sistemik mi olduğunun ayrıntılı biçimde değerlendirilmesi önerilmektedir. Oligoprogresif hastalık varlığında lokal tedavilerle birlikte mevcut ALK inhibitörünün sürdürülmesi, hastalık kontrolünün uzatılmasına katkı sağlayabilmektedir. Sistemik progresyon durumunda ise yeni nesil ALK inhibitörleri veya klinik araştırmalar gündeme gelmektedir.

Gelecekte, direnç biyolojisinin daha iyi anlaşılması, kombinasyon tedavileri ve biyobelirteç temelli tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi ile alektinibin klinik kullanım alanının daha da optimize edilmesi beklenmektedir. Ayrıca, gerçek yaşam verilerinin artması ve uzun dönem takip sonuçlarının olgunlaşması, bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerinin oluşturulmasına önemli katkılar sağlayacaktır.

Sonuç olarak Alektinib; ALK pozitif KHDAK tedavisinde moleküler rasyoneli, güçlü klinik kanıtları, santral sinir sistemi metastazları üzerindeki belirgin etkinliği ve yönetilebilir güvenlilik profili ile modern onkolojinin temel hedefe yönelik ajanlarından biri haline gelmiştir. Randomize klinik çalışmalar, gerçek yaşam verileri ve uzun dönem takip sonuçları birlikte değerlendirildiğinde, alektinibin hem birinci basamak tedavide hem de ardışık tedavi stratejilerinde önemli bir rol üstlendiği görülmektedir. Alektinib tedavisine bağlı yan etkilerin büyük çoğunluğu öngörülebilir, yönetilebilir ve geri dönüşümlüdür. Yapılandırılmış izlem protokolleri ve bireyselleştirilmiş doz ayarlamaları ile alektinib, ALK pozitif KHDAK hastalarında uzun süreli ve etkili bir tedavi seçeneği olarak güvenle kullanılabilmektedir.Yapılandırılmış yan etki yönetimi, hasta eğitimi ve multidisipliner yaklaşım ile alektinib, uzun süreli ve etkili bir tedavi seçeneği olarak klinik pratiğin merkezinde yer almaya devam etmektedir. Gelecekte elde edilecek yeni veriler ışığında, alektinibin ALK pozitif KHDAK tedavisindeki konumunun daha da netleşmesi ve bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarına entegrasyonunun artması beklenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S, Riely GJ, Cetnar J, West H, Socinski MA, Chiappori A, Mekhail T, Chao BH, Borghaei H, Gold KA, Zeaiter A, Bordogna W, Balas B, Puig O, Henschel V, Ou SI. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant non–small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016;17(2):234–242.
2. Peters S, Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel SM, Ahn JS, Kim DW, Camidge DR, Solomon BJ, Mok T, Reungwetwattana T, Zhou C, Cho BC, Lee JS, Sasaki T, Lin CC, Ou SH, Mehra R, Hida T, Nokihara H, Kondo M. Long-term efficacy and safety of alectinib in ALK-positive NSCLC: final results of the ALEX study. Ann Oncol. 2020;31(8):1056–1064.
3. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel SM, Ahn JS, Kim DW, Mok T, Reungwetwattana T, Zhou C, Cho BC, Lee JS, Sasaki T, Lin CC, Ou SH, Mehra R, Hida T, Nokihara H, Kondo M. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non–small-cell lung cancer (ALEX). N Engl J Med. 2017;377(9):829–838.
4. Camidge DR, Peters S, Mok T, Gadgeel SM, Ahn JS, Kim DW, Reungwetwattana T, Zhou C, Cho BC, Lee JS, Sasaki T, Lin CC, Ou SH, Mehra R, Hida T, Nokihara H, Kondo M. Updated efficacy and safety data from the ALEX study. J Clin Oncol. 2019;37(14):1200–1209.
5. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, Cappuzzo F, Paolini J, Usari T, Iyer S, Brink JA, Crino L. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. N Engl J Med. 2014;371(23):2167–2177.
6. Hida T, Nokihara H, Kondo M, Kim YH, Azuma K, Seto T, Ohno S, Goto K, Takata I, Sakamoto H, Masuda N, Takigawa N, Okamoto I, Shibata T, Kubota K, Morita S, Imamura F, Endo M, Yoshida T. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non–small-cell lung cancer (J-ALEX). Lancet. 2017;390(10089):29–39.
7. Zhou C, Kim SW, Reungwetwattana T, Zhou J, Zhang Y, He J, Nishio M, Ahn MJ, Cho BC, Yang JC, Mok TS, Ou SH, Lee KH, Yang JJ, Lu S, Yang J, Liang J, Mehra R. Alectinib versus crizotinib in untreated Asian patients with ALK-positive NSCLC (ALESIA). Lancet Respir Med. 2019;7(5):437–446.
8. Novello S, Mazières J, Oh IJ, de Castro J, Migliorino MR, Helland Å, Stephens RJ, Rossi A, Mok T, Lin CC, Cho BC, Kim DW, Ahn MJ, Hida T, Nokihara H, Kondo M, Reungwetwattana T. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated ALK-positive NSCLC (ALUR). Lancet Oncol. 2018;19(2):234–242.
9. Gadgeel SM, Peters S, Mok T, et al. CNS efficacy of alectinib in ALK-positive non–small-cell lung cancer: results from pooled analyses of clinical trials. J Clin Oncol. 2018;36:2702–2709.
10. Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, Friboulet L, Leshchiner I, Katayama R, Lorenzana E, Miller VA, Michelini F, Shah NP, Riely GJ, Solomon BJ, Heist RS, Sequist LV, Engelman JA, Tan DSW. Molecular mechanisms of resistance to ALK inhibitors in ALK-rearranged lung cancer. Cancer Discov. 2016;6(11):1118–1133.
11. Lin JJ, Riely GJ, Shaw AT. Targeting ALK: precision medicine strategies in lung cancer. Cancer Discov. 2017;7(2):137–155.
12. Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, Iafrate AJ, Varella-Garcia M, Clark JW, Chen HX, Wilner KD, Ou SH. Activity and safety of alectinib in ALK-positive NSCLC with brain metastases. J Clin Oncol. 2014;32(4):372–379.
13. Reungwetwattana T, Nakagawa K, Cho BC, Cobo M, Cho EK, Bertolini V, Sasaki T, Liang J, Mehra R, Kim DW, Mok T. CNS response to alectinib in untreated ALK-positive NSCLC. J Thorac Oncol. 2018;13(4):587–596.
14. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn

C, Mok T, Reck M, Van Schil PE, Hellmann MD, Peters S, Westeel V, Baas P. Metastatic non–small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2018;29(Suppl 4):iv192–iv237.

15. Hanna NH, Robinson AG, Temin S, Baker S Jr, Brahmer J, Ellis PM, Fleming GF, Gainor J, Goulart BH, Grannis FW Jr, Heist RS, Horn L, Joffe S, Kris MG, Leighl NB, Martins RG. Therapy for stage IV non–small cell lung cancer with driver alterations: ASCO guideline update. J Clin Oncol. 2021;39(9):1040–1091.
16. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, Felip E, Besse B, Solomon BJ, Moro-Sibilot D, Golding S, Belani CP, Shapiro GI, Thatcher N, Rosell R, Schuler M, Mok T. First-line alectinib in ALK-positive lung cancer: extended follow-up. J Clin Oncol. 2019;37(24):2570–2578.
17. Mok T, Solomon BJ, Besse B, Camidge DR, Gadgeel SM, Kim DW, Reungwetwattana T, Lee KH, Cortes JE, Kim SW, Yang JC, Cho BC, Mehra R. Efficacy of alectinib across ALK fusion variants. J Thorac Oncol. 2020;15(9):1357–1368.

LORLATİNİB

Enes ERUL [1]

MOLEKÜL

Lorlatinib (PF-06463922), ALK (anaplastik lenfoma kinaz) ve ROS1 kinazlarını selektif biçimde hedefleyen üçüncü nesil, makrosiklik bir tirozin kinaz inhibitörüdür (TKI). Pfizer tarafından yapı-tabanlı ilaç tasarımı (structure-based drug design) ilkeleri doğrultusunda geliştirilen bu molekül; önceki nesil ALK inhibitörlerine karşı direnç geliştirmiş hasta popülasyonlarındaki tedavi açığını kapatmak amacıyla tasarlanmıştır.(1,2) Molekülün diğer ALK inhibitörlerinden ayrıştığı en belirgin yapısal özellik, makrosiklik halka iskeletidir. Bu yapı, lorlatinibe konformasyonel bir rijidite kazandırmakta; hedef kinaza yüksek afiniteyle bağlanmayı kolaylaştırırken kan-beyin bariyeri (KBB) geçirgenliğini de anlamlı biçimde artırmaktadır.(3,4) Molekül formülü $C_{21}H_{19}FN_6O_2$, molekül ağırlığı 406,41 Dalton olup beyaz ila kirli beyaz toz görünümünde bir bileşiktir. Oral yoldan günde tek doz 100 mg olarak uygulanmakta; CYP3A aracılı metabolizması nedeniyle güçlü CYP3A indükleyicileriyle birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.(4,5) FDA tarafından ALK-pozitif metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tedavisinde onaylı olan lorlatinib, ROS1-pozitif KHDAK'ta da klinik aktivite göstermektedir.(4-6)

ETKİ MEKANİZMASI

Lorlatinib, ALK ve ROS1 kinaz domeinlerinin ATP bağlanma bölgesine reversibl ve kompetitif biçimde bağlanarak bu enzimlerin katalitik aktivitesini baskılayan bir tirozin kinaz inhibitörüdür.(2,7) Makrosiklik iskelet yapısı, molekülün kinaz bağlanma cebine yüksek afinite ve konformasyonel uyumla yerleşmesini mümkün kılmakta; bu durum hem potens hem de selektivite açısından belirgin avantaj sağlamaktadır.(1) Lorlatinibin klinik değerini belirleyen en temel özelliklerinden biri, önceki nesil ALK inhibitörlerine sekonder direnç geliştiren tümör popülasyonlarında aktivitesini sürdürebilmesidir. Birinci ve ikinci nesil ajanlara maruz kalmış tümörlerin yaklaşık yarısında on-target ALK mutasyonları saptanmakta olup bu mutasyonlar arasında en yaygın olanı G1202R'dir.(2) G1202R mutasyonu, solvent-front bölgesinde konumlanmakta ve arginin yan zincirinin oluşturduğu sterik engel nedeniyle çoğu ALK inhibitörünün aktif bölgeye erişimini kısıtlamaktadır.(2) Lorlatinib ise yapı-tabanlı tasarımı sayesinde bu engeli aşarak söz konusu mutasyona karşı düşük nanomolar düzeyde aktivitesini korumaktadır. Faz 2 çalışmasında G1202R mutasyonu taşıyan hastaların tümünde tümör regresyonu gözlemlenmiş olması bu bulguyu klinik düzeyde teyit etmektedir.(1) Benzer biçimde gatekeeper mutasyonları arasında yer alan L1196M ve I1171T de lorlatinib tarafından inhibe edilmekte; preklinik modellerde her ikisine karşı da antitümör aktivite ortaya konmuştur. Dahası lorlatinib, mevcut tüm tekli ALK direnç mutasyonlarını kapsayan geniş bir aktivite profiline sahiptir.(2) Bununla birlikte lorlatinib tedavisi sürerken bileşik (compound) ALK mutasyonları gelişebildiği bildirilmektedir. L1196M/D1203N, F1174L/

[1] Dr., Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., eneserul@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-2487-2087

DOI: 10.37609/akya.4435.c21711

kalıcı hastalık kontrolü sağlayabildiğini göstermektedir. Bununla birlikte hiperlipidemi, kilo artışı, nörokognitif ve duygudurum etkileri gibi kendine özgü toksisiteler nedeniyle tedavi başarısı yalnızca ilacın seçimine değil, proaktif yan etki izlemi ve doz modifikasyonlarının doğru uygulanmasına da bağlıdır. Bu nedenle lorlatinib, uygun hasta seçimi, hasta eğitimi ve multidisipliner izlem ile birlikte kullanıldığında ALK-pozitif KHDAK yönetiminde yüksek klinik değer taşıyan bir tedavi seçeneğidir.

Kısaltmalar

ACK: Activated Cdc42-associated kinase
ALK: Anaplastik lenfoma kinaz
ALT: Alanin aminotransferaz
AST: Aspartat aminotransferaz
ASCO: American Society of Clinical Oncology
ATP: Adenozin trifosfat
AV: Atriyoventriküler
BBB: Kan-beyin bariyeri
BICR: Kör bağımsız merkezi değerlendirme
BOS: Beyin omurilik sıvısı
CNS: Santral sinir sistemi
CROWN: Lorlatinib ile krizotinibi karşılaştıran faz 3 klinik çalışma
CYP3A: Sitokrom P450 3A
DLT: Doz sınırlayıcı toksisite
DKB: Diyastolik kan basıncı
DNA: Deoksiribonükleik asit
ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performans skoru
EKG: Elektrokardiyografi
EML4-ALK: EML4–ALK füzyonu
EXP: Genişleme kohortu
FAERS: FDA Advers Olay Raporlama Sistemi
FAK: Fokal adezyon kinaz
FDA: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
GA: Güven aralığı
G2/M: Hücre döngüsünün G2/M fazı
HDL-C: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol
HR: Hazard ratio
İAH: İnterstisyel akciğer hastalığı
KBB: Kan-beyin bariyeri
KHDAK: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
LDL-C: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol
MRG: Manyetik rezonans görüntüleme
MTD: Maksimum tolere edilen doz
MYCN: MYCN proto-onkogeni
NSCLC: Non-small cell lung cancer
NSTEMI: ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü
ORR: Objektif yanıt oranı
PCSK9: Proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9
PFS: Progresyonsuz sağkalım
PFS2: Sonraki tedavi sonrası progresyonsuz sağkalım
P-gp: P-glikoprotein
PR: PR intervali / parsiyel yanıt bağlama göre değişebilir; metinde PR intervali anlamında kullanılmış
ROR: Reporting odds ratio
ROS1: ROS proto-onkogen 1 reseptör tirozin kinaz
SD: Standart sapma
SKB: Sistolik kan basıncı
SSS: Santral sinir sistemi
TKI / TKİ: Tirozin kinaz inhibitörü
TP53: Tümör protein 53 geni
TrkB: Tropomiyozin reseptör kinaz B
TRKA/B/C: Tropomiyozin reseptör kinaz A/B/C
TYK1: Tirozin kinaz 1
VKİ: Vücut kitle indeksi

KAYNAKLAR

1. Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. Lancet Oncol. 2018;19(12):1654-1667.
2. Shaw AT, Felip E, Bauer TM, et al. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. Lancet Oncol. 2017;18(12):1590-1599.
3. Shaw AT, Solomon BJ, Chiari R, et al. Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial. Lancet Oncol. 2019;20(12):1691-1701.
4. Solomon BJ, Bauer TM, Mok TSK, et al. Efficacy and safety of first-line lorlatinib versus crizotinib in patients with advanced, ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated analysis of data from the phase 3, randomised, open-label CROWN study. The Lancet Respiratory Medicine. 2023;11(4):354-366.
5. Ardizzoni A, Cortinovis D, Gori B, et al. Lorlatinib atypical safety profile in ALK-positive aNSCLC: tips for management from an Italian expert panel. Future Oncol. 2026;22(3):383-393.
6. Ahn BC, Kim YJ, Lee Y, et al. Lorlatinib in Tyrosine Kinase Inhibitor-Naive Advanced ROS1-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase 2 Nonrandomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2026;12(1):84-89.
7. Nagasaka M, Ge Y, Sukari A, et al. A user's guide to lorlatinib. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2020;151:102969.
8. Recondo G, Mezquita L, Facchinetti F, et al. Diverse Resistance Mechanisms to the Third-Generation ALK Inhibitor Lorlatinib in ALK-Rearranged Lung Cancer. Clin Cancer Res. 2020;26(1):242-255.

9. Shaw AT, Friboulet L, Leshchiner I, et al. Resensitization to Crizotinib by the Lorlatinib ALK Resistance Mutation L1198F. New England Journal of Medicine. 2016;374(1):54-61.
10. Zapata Dongo RJ, Poterico JA, Fontana D, et al. An in silico evaluation of lorlatinib as a potential therapy for novel amino acid substitutions in the tyrosine kinase domain of the ALK protein associated with cancer [Brief Research Report]. Frontiers in Pharmacology. 2025;Volume 16 - 2025.
11. Matkar S, East MP, Stuhlmiller TJ, et al. Kinome Reprogramming of G2/M Kinases and Repression of MYCN Contribute to Superior Efficacy of Lorlatinib in ALK-Driven Neuroblastoma. Mol Cancer Ther. 2025;24(9):1389-1401.
12. Sun S, Pithavala YK, Martini JF, et al. Evaluation of Lorlatinib Cerebrospinal Fluid Concentrations in Relation to Target Concentrations for Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Inhibition. J Clin Pharmacol. 2022;62(9):1170-1176.
13. Xie C, Guan T, Huang J, et al. Cyp3a4-Mediated in vitro Metabolism and in vivo Disposition of Lorlatinib in Rats. Drug Des Devel Ther. 2025;19:9627-9645.
14. Li W, Sparidans RW, Wang Y, et al. P-glycoprotein (MDR1/ABCB1) restricts brain accumulation and cytochrome P450-3A (CYP3A) limits oral availability of the novel ALK/ROS1 inhibitor lorlatinib. Int J Cancer. 2018;143(8):2029-2038.
15. Li W, Sparidans RW, Wang Y, et al. Oral coadministration of elacridar and ritonavir enhances brain accumulation and oral availability of the novel ALK/ROS1 inhibitor lorlatinib. Eur J Pharm Biopharm. 2019;136:120-130.
16. Shaw AT, Bauer TM, Marinis Fd, et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. New England Journal of Medicine. 2020;383(21):2018-2029.
17. Malhotra J, Mambetsariev I, Gilmore G, et al. Targeting CNS Metastases in Non-Small Cell Lung Cancer With Evolving Approaches Using Molecular Markers: A Review. JAMA Oncol. 2025;11(1):60-69.
18. Trudu L, Chiavelli C, Bertolini F, et al. Complete and durable regression of leptomeningeal involvement during lorlatinib treatment in a patient with lung cancer. Anti-Cancer Drugs. 2024;35(9):867-871.
19. Li B, Liu S, Feng H, et al. Prediction of trough concentration and ALK occupancy in plasma and cerebrospinal fluid using physiologically based pharmacokinetic modeling of crizotinib, alectinib, and lorlatinib. Front Pharmacol. 2023;14:1234262.
20. Lorbrena. Food and Drug Administration. Updated date: 2026-02-13.
21. Zou HY, Friboulet L, Kodack DP, et al. PF-06463922, an ALK/ROS1 Inhibitor, Overcomes Resistance to First and Second Generation ALK Inhibitors in Preclinical Models. Cancer Cell. 2015;28(1):70-81.
22. Chen J, O'Gorman MT, James LP, et al. Pharmacokinetics of Lorlatinib After Single and Multiple Dosing in Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Results from a Global Phase I/II Study. Clin Pharmacokinet. 2021;60(10):1313-1324.
23. Felip E, Shaw AT, Bearz A, et al. Intracranial and extracranial efficacy of lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer previously treated with second-generation ALK TKIs. Ann Oncol. 2021;32(5):620-630.
24. Shaw AT, Solomon BJ, Besse B, et al. ALK Resistance Mutations and Efficacy of Lorlatinib in Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2019;37(16):1370-1379.
25. Lu S, Zhou Q, Liu X, et al. Updated Efficacy and Safety of Lorlatinib in a Phase 2 Study in Chinese Patients With Previously Treated Advanced ALK-Positive Non-small Cell Lung Cancer. Clin Lung Cancer. 2024;25(7):e295-e303.e4.
26. Lu S, Zhou Q, Liu X, et al. Lorlatinib for Previously Treated ALK-Positive Advanced NSCLC: Primary Efficacy and Safety From a Phase 2 Study in People's Republic of China. J Thorac Oncol. 2022;17(6):816-826.
27. Solomon BJ, Bauer TM, Ignatius Ou SH, et al. Post Hoc Analysis of Lorlatinib Intracranial Efficacy and Safety in Patients With ALK-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer From the Phase III CROWN Study. J Clin Oncol. 2022;40(31):3593-3602.
28. Solomon BJ, Liu G, Felip E, et al. Lorlatinib Versus Crizotinib in Patients With Advanced ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase III CROWN Study. J Clin Oncol. 2024;42(29):3400-3409.
29. Bearz A, Martini JF, Jassem J, et al. Efficacy of Lorlatinib in Treatment-Naive Patients With ALK-Positive Advanced NSCLC in Relation to EML4::ALK Variant Type and ALK With or Without TP53 Mutations. J Thorac Oncol. 2023;18(11):1581-1593.
30. Wu YL, Kim HR, Soo RA, et al. First-Line Lorlatinib Versus Crizotinib in Asian Patients With Advanced ALK-Positive NSCLC: Five-Year Outcomes From the CROWN Study. J Thorac Oncol. 2025;20(7):955-968.
31. Solomon BJ, Bauer TM, Felip E, et al. Progression-free survival with subsequent anticancer therapies from a phase 3 trial of lorlatinib in treatment-naive patients (pts) with ALK+ advanced non–small cell lung cancer (NSCLC). Journal of Clinical Oncology. 2022;40(16_suppl):9069-9069.
32. Campelo RG, Schulz C, Min YJ, et al. Depth of response and progression-free survival in patients with advanced ALK-positive non–small-cell lung cancer treated with lorlatinib. Journal of Clinical Oncology. 2025;43(16_suppl):8589-8589.
33. Liu G, Solomon BJ, Mazieres J, et al. Kinetics and management of adverse events associated with lorlatinib after 5 years of follow-up in the CROWN study. Oncologist. 2025;30(10).
34. Puri S, Leighl NB, Ismaila N, et al. Therapy for Stage IV Non–Small Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO Living Guideline, 2026.3.0. Journal of Clinical Oncology. 2026;44(7):e15-e55.
35. Xu F, Cheng Y, Wang Y, et al. Hyperlipidemia as adverse event of lorlatinib, a multicenter cohort study. Journal of Clinical Oncology. 2025;43(16_suppl):e24040-e24040.
36. Frey C. A Real-World Pharmacovigilance Analysis of Lorlatinib-Associated Metabolic Effects Using the FDA Adverse Events Reporting System (FAERS) Database From 2013 to 2024. Endocr Pract. 2025;31(8):983-986.
37. John A, McMahon DJ, Chauhan D, et al. Lorlatinib-associated weight gain and dyslipidaemia: A retrospective analysis and implications for future care. Lung Cancer. 2024;198:108034.
38. Brown R, Smith KE, Shanshal MM, et al. Lorlatinib and neurocognitive adverse events: characterization, risk factors, and the potentially mitigative role of social support. Support Care Cancer. 2025;33(12):1134.
39. Bauer TM, Felip E, Solomon BJ, et al. Clinical Management of Adverse Events Associated with Lorlatinib. Oncologist. 2019;24(8):1103-1110.
40. Singh N, Temin S, Baker S, et al. Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO Living Guideline. Journal of Clinical Oncology. 2022;40(28):3310-3322.
41. Igawa Y, Yoshida T, Makihara R, et al. Association between lorlatinib blood concentration and adverse events and clinical impact of dose modification. Lung Cancer. 2024;196:107954.
42. Liu G, Nadal E, Baijal S, et al. Impact of lorlatinib dose modifications on adverse event outcomes in the phase 3 CROWN study. Journal of Clinical Oncology. 2025;43(16_suppl):8590-8590.

43. Liu G, Mazieres J, Stratmann J, et al. A pragmatic guide for management of adverse events associated with lorlatinib. Lung Cancer. 2024;191:107535.
44. Barata F, Aguiar C, Marques TR, et al. Monitoring and Managing Lorlatinib Adverse Events in the Portuguese Clinical Setting: A Position Paper. Drug Saf. 2021;44(8):825-834.
45. Chou E, Legasto CS, Chin AK, et al. Statin Use in Patients With Cancer: Drug Interaction and Statin Usage. JACC Adv. 2025;4(11 Pt 1):102259.
46. Lin HJ, Wu SG, Lo Y, et al. Recommendations on the management of kinase inhibitor-associated hyperlipidemia in patients with lung cancer. Cancer Treat Rev. 2026;143:103065.
47. Lin CY, Su PL, Kuo CW, et al. Increased Cardiovascular Risk With Lorlatinib in Patients With ALK-Mutated Lung Cancer: A Real-World Comparative Study. J Am Heart Assoc. 2025;14(24):e043620.
48. Fradley MG, Beckie TM, Brown SA, et al. Recognition, Prevention, and Management of Arrhythmias and Autonomic Disorders in Cardio-Oncology: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2021;144(3):e41-e55.
49. Dong J, Li L, Deng T, et al. Interstitial lung disease associated with ALK inhibitors and risk factors: an updated comparative pharmacovigilance analysis [Original Research]. Frontiers in Pharmacology. 2024;Volume 15 - 2024.

BRİGATİNİB (ALUNBRİG)

Özden DEMİR [1]

MOLEKÜLER TANIMLAMA

Brigatinib, orijinal moleküler adıyla AP26113, anaplastik lenfoma kinaz (ALK) tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) sınıfına ait, oral yolla uygulanan yeni nesil bir ajandır. Takeda Pharmaceutical Company Limited'in bir iştiraki olan Ariad Pharmaceuticals tarafından geliştirilmiş ve 28 Nisan 2017'de FDA tarafından onaylanmıştır.

ETKİ MEKANİZMASI

Temel endikasyonu, ALK gen yeniden düzenlenmesine sahip lokal ileri veya metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tedavisidir. Önceki nesil TKI'lara direnç geliştiren tümör hücrelerine karşı da aktivite gösterebilmesi, ilacın klinik önemini ve değerini artırmaktadır.

Brigitanib, ALK, ROS1, insülin benzeri büyüme faktörü 1 reseptörü ve EGFR delesyonları ile nokta mutasyonları dahil olmak üzere birden fazla kinaza karşı aktivite gösteren bir tirozin kinaz inhibitörü olup etkilerini temel olarak şu 3 yolla gösterir:

- **ALK İnhibisyonu:** Brigatinib, ALK füzyon proteini üzerindeki ATP bağlanma cebine bağlanarak ALK kinaz aktivitesini güçlü bir şekilde ve seçici olarak inhibe eder.
- **Sinyal Yolağı Blokajı:** ALK füzyon proteini, kanser hücresi çoğalmasını ve hayatta kalmasını sağlayan aşağı akım sinyal yollarını (özellikle RAS/MAPK, PI3K/AKT ve JAK/STAT) kontrolsüz bir şekilde aktive eder. Brigatinib'in ALK'yı inhibe etmesi, bu sinyalizasyonu durmasına yol açar.
- **Geniş Mutasyon Kapsamı:** Brigatinib'in temel klinik avantajlarından biri de, Crizotinib gibi daha önceki TKI'lara direnç gelişimine yol açan sık görülen ALK ikincil mutasyonlarına karşı güçlü aktivite göstermesidir. Literatürde L1196M, G1202R, C1156Y ve F1174L gibi önemli direnç mutasyonlarına karşı etkinliği bildirilmiştir (1).

Tablo 1. Brigatinibin etki ettiği reseptörler ve etki metodları

HEDEF	ETKİ
ALK tyrosine kinase receptor	İnhibitör
Epidermal growth factor receptor	İnhibitör
Tyrosine-protein kinase ABL1	İnhibitör
Insulin-like growth factor 1 receptor	İnhibitör
Receptor-type tyrosine-protein kinase FLT3	İnhibitör
Insulin receptor	Binding
Hepatocyte growth factor receptor	İnhibitör
Receptor tyrosine-protein kinase erbB-4	İnhibitör
Receptor tyrosine-protein kinase erbB-2	İnhibitör

[1] Uzm. Dr., Manisa Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, dr.ozdendemir@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-7705- 7027

DOI: 10.37609/akya.4435.c21712

KAYNAKLAR

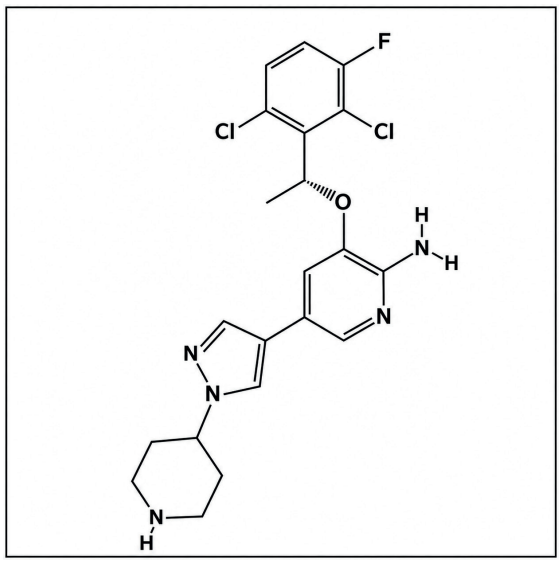
1. Poei D, Ali S, Ye S, Hsu R. ALK inhibitors in cancer: mechanisms of resistance and therapeutic management strategies. Cancer Drug Resist. 2024 May 23;7:20. doi: 10.20517/cdr.2024.25. PMID: 38835344; PMCID: PMC11149099.
2. Camidge, D. R., Kim, H. R., Ahn, M. J., Yang, J. C., Han, J. Y., Hochmair, M. J., West, H. L., Mok, T., Kim, S. W., Tsuboi, M., Su, W. C., Zhang, H., Li, X., Wu, G., & Tiseo, M. (2022). Brigatinib versus crizotinib in advanced *ALK*-positive non-small-cell lung cancer: Final results of the phase 3 ALTA-1L trial. *Journal of Clinical Oncology*, *40*(22), 2445–2456.
3. Hida, T., Nokihara, H., Kondo, M., Kim, S. W., Ahn, M. J., Wu, Y. L., Tsuboi, M., Kim, D. W., Su, W. C., Zhang, H., Zhou, J., Li, X., Wang, J., Tiseo, M., & Camidge, D. R. (2021). Brigatinib in patients with crizotinib-refractory ALK-positive NSCLC: Updated results of the phase 2 ALTA trial. *Journal of Thoracic Oncology*, *16*(5), 843–851.
4. National Comprehensive Cancer Network. (2024). *NCCN Guidelines for Non-Small Cell Lung Cancer (Version 4.2024)*. Retrieved from [https://www.nccn.org Erişim tarihi:14/11/2025].
5. Drugs.com [Internet]. Brigatinib Side Effects Information from Drugs.com; [Updated:20/04/2026, Cited: 20/04/2026]. Available from: https://www.drugs.com/sfx/brigatinib-side-effects.html
6. Drilon, A. E., & Pao, W. (2024). *Brigatinib in the treatment of advanced ALK-positive non-small cell lung cancer*. In G. W. Hesketh (Ed.), *UpToDate*. Retrieved [Erişim tarihi:14/11/2025]

KRİZOTİNİB

Ferit TURAN [1]

I. MOLEKÜLER YAPI VE ETKİ MEKANİZMASI

Krizotinib, oral bir reseptör tirozin kinaz inhibitörüdür. Krizotinib'in moleküler formülü C21H22Cl-2FN5O'dur. Moleküler ağırlığı 450,34 dalton'dur [1]. Krizotinib, kimyasal olarak (R)-3-[l-(2,6-Dikloro-3-florofenil) etoksi]-5-[1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il] piridin-2-amin olarak tanımlanır.



Şekil 1. *Krizotinib moleküler yapısı*

Krizotinib, ALK, Hepatosit Büyüme Faktörü Reseptörü (HGFR, c-Met) ve Reseptör d'Origine Nantais (RON) dahil olmak üzere reseptör tirozin kinazlarını selektif olarak inhibe eden küçük bir molekül tirozin kinaz inhibitörü (TKİ)'dür.

Krizotinib'in temel etki mekanizması, aberrant sinyal yollarının aktivasyonunda kritik rol oynayan reseptör tirozin kinazların (RTK'lar) inhibisyonuna dayanır.

Krizotinib, başta ALK ve ROS1 olmak üzere çeşitli RTK'ların ATP bağlanma bölgesine rekabetçi bir şekilde bağlanır. Bu bağlanma, füzyon proteinlerinin (örneğin EML4-ALK veya CD74-ROS1) otofosforilasyonunu ve dolayısıyla kinaz aktivitesini engeller [2]. Bu kinaz aktivitesinin inhibisyonu, aşağı akım sinyal kaskatlarının (özellikle RAS/MAPK ve PI3K/AKT/mTOR yolları) bloke edilmesine yol açar. Sonuç olarak, kanser hücrelerindeki proliferasyon, sağkalım ve anjiyogenez gibi süreçler durdurulur, bu da nihayetinde apoptozu indükler. Krizotinib ayrıca, bir başka önemli onkojenik RTK olan MET'i de inhibe etme yeteneğine sahiptir.

Krizotinib'in farmakodinamiği, bağlandığı tirozin kinazların sinyal yollarına dayanmaktadır. Bu sinyal yolları, aşağı akışta büyük ölçüde örtüşmekte ve hücre döngüsü düzensizliğine ve çoğalmasına neden olmaktadır.

ALK geni, insülin reseptörü süper ailesine ait bir transmembran reseptör tirozin kinazını kodlar. ALK genin NSCLC ve nöroblastoma dahil olmak üzere on altıdan fazla kanser türünde rol oynadığı bilinmektedir [3]. ALK'nin onkojenik potansiyeli, EML4 ve NPM1 gibi çeşitli genlerle veya ALK'nin birden fazla kopyasıyla füzyon ürünlerinin oluşumuyla sonuçlanan kromozomal yeniden düzenleme tarafından tetiklenir. EML4-ALK füzyonları, NSCLC'de en sık

[1] Arş. Gör. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Tıbbi Onkoloji BD. frttrn94@gmail.com, ORCID iD: 0009-0006-2309-7417

DOI: 10.37609/akya.4435.c21713

Diğer önemli toksisiteler yönetimi

- **İnterstisyel akciğer hastalığı: İAH/pnömonit tanısı konulursa, tedavi kalıcı olarak kesilmelidir (29).**
- Fotosensitivite: Hastalara, tedavi süresince güneşten korunma önlemleri (UV koruyucu giysiler, yüksek faktörlü güneş kremi) almaları tavsiye edilmelidir.

Tablo 7. Krizotinib Yan Etki Durumuna Göre Doz Ayarı

Seviye	Doz Şeması	Toplam Günlük Doz
Başlangıç Dozu	250 mg günde 2 kez (BID)	500 mg
Yan Etkiye Göre 1. Doz Azaltma Adımı	200 mg günde 2 kez (BID)	400 mg
Yan Etkiye Göre 2. Doz Azaltma Adımı	250 mg günde 1 kez (QD)	250 mg
Kalıcı Kesilme Durumu	Tolere edilemezse	İlaç tamamen durdurulur

KAYNAKLAR

1. J. J. Cui *et al.*, "Structure based drug design of crizotinib (PF-02341066), a potent and selective dual inhibitor of mesenchymal-epithelial transition factor (c-MET) kinase and anaplastic lymphoma kinase (ALK).," *J. Med. Chem.*, vol. 54, no. 18, pp. 6342–63, Sep. 2011, doi: 10.1021/jm2007613.
2. E. L. Kwak *et al.*, "Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibition in Non–Small-Cell Lung Cancer," *New England Journal of Medicine*, vol. 363, no. 18, pp. 1693–1703, Oct. 2010, doi: 10.1056/NEJMoa1006448.
3. A. Mariño-Enríquez and P. Dal Cin, "ALK as a paradigm of oncogenic promiscuity: different mechanisms of activation and different fusion partners drive tumors of different lineages," *Cancer Genet.*, vol. 206, no. 11, pp. 357–373, Nov. 2013, doi: 10.1016/j.cancergen.2013.07.001.
4. A. T. Shaw and B. Solomon, "Targeting Anaplastic Lymphoma Kinase in Lung Cancer," *Clinical Cancer Research*, vol. 17, no. 8, pp. 2081–2086, Apr. 2011, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1591.
5. J. F. Gainor and A. T. Shaw, "Novel Targets in Non-Small Cell Lung Cancer: *ROS1* and *RET* Fusions," *Oncologist*, vol. 18, no. 7, pp. 865–875, Jul. 2013, doi: 10.1634/theoncologist.2013-0095.
6. F. Cappuzzo *et al.*, "Increased *MET* Gene Copy Number Negatively Affects Survival of Surgically Resected Non–Small-Cell Lung Cancer Patients," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 27, no. 10, pp. 1667–1674, Apr. 2009, doi: 10.1200/JCO.2008.19.1635.
7. S. Nanjo *et al.*, "*MET* Copy Number Gain Is Associated with Gefitinib Resistance in Leptomeningeal Carcinomatosis of *EGFR* -mutant Lung Cancer," *Mol. Cancer Ther.*, vol. 16, no. 3, pp. 506–515, Mar. 2017, doi: 10.1158/1535-7163.MCT-16-0522.
8. M. Drizou, E. A. Kotteas, and N. Syrigos, "Treating patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer: mechanisms of resistance and strategies to overcome it," *Clinical and Translational Oncology*, vol. 19, no. 6, pp. 658–666, Jun. 2017, doi: 10.1007/s12094-016-1605-y.
9. B. J. Solomon *et al.*, "First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in *ALK* -Positive Lung Cancer," *New England Journal of Medicine*, vol. 371, no. 23, pp. 2167–2177, Dec. 2014, doi: 10.1056/NEJMoa1408440.
10. A. T. Shaw *et al.*, "Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced *ALK* -Positive Lung Cancer," *New England Journal of Medicine*, vol. 368, no. 25, pp. 2385–2394, Jun. 2013, doi: 10.1056/NEJMoa1214886.
11. S. Peters *et al.*, "Alectinib versus Crizotinib in Untreated *ALK* -Positive Non–Small-Cell Lung Cancer," *New England Journal of Medicine*, vol. 377, no. 9, pp. 829–838, Aug. 2017, doi: 10.1056/NEJMoa1704795.
12. B. J. Solomon *et al.*, "Lorlatinib Versus Crizotinib in Patients With Advanced *ALK* -Positive Non–Small Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase III CROWN Study," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 42, no. 29, pp. 3400–3409, Oct. 2024, doi: 10.1200/JCO.24.00581.
13. M. J. Ahn *et al.*, "Efficacy and Safety of Brigatinib Compared With Crizotinib in Asian vs. Non-Asian Patients With Locally Advanced or Metastatic ALK–Inhibitor-Naive ALK+ Non–Small Cell Lung Cancer: Final Results From the Phase III ALTA-1L Study," *Clin. Lung Cancer*, vol. 23, no. 8, pp. 720–730, Dec. 2022, doi: 10.1016/j.cllc.2022.07.008.
14. L. Horn *et al.*, "Ensartinib vs Crizotinib for Patients With Anaplastic Lymphoma Kinase–Positive Non–Small Cell Lung Cancer," *JAMA Oncol.*, vol. 7, no. 11, p. 1617, Nov. 2021, doi: 10.1001/jamaoncol.2021.3523.
15. A. T. Shaw *et al.*, "Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001.," *Ann. Oncol.*, vol. 30, no. 7, pp. 1121–1126, Jul. 2019, doi: 10.1093/annonc/mdz131.
16. J. H. Foster *et al.*, "Activity of Crizotinib in Patients with ALK-Aberrant Relapsed/Refractory Neuroblastoma: A Children's Oncology Group Study (ADVL0912).," *Clin. Cancer Res.*, vol. 27, no. 13, pp. 3543–3548, Jul. 2021, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4224.
17. P. Schöffski *et al.*, "Long-term efficacy update of crizotinib in patients with advanced, inoperable inflammatory myofibroblastic tumour from EORTC trial 90101 CREATE.," *Eur. J. Cancer*, vol. 156, pp. 12–23, Oct. 2021, doi: 10.1016/j.ejca.2021.07.016.
18. L. Landi *et al.*, "Crizotinib in MET-Deregulated or ROS1-Rearranged Pretreated Non-Small Cell Lung Cancer (MET-ROS): A Phase II, Prospective, Multicenter, Two-Arms Trial.," *Clin. Cancer Res.*, vol. 25, no. 24, pp. 7312–7319, Dec. 2019, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0994.
19. P. Schnell, A. Z. Safferman, C. H. Bartlett, Y. Tang, and K. D. Wilner, "Clinical presentation of hepatotoxicity-associated crizotinib in ALK-positive (ALK+) advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 30, no. 15_suppl, pp. 7598–7598, May 2012, doi: 10.1200/jco.2012.30.15_suppl.7598.
20. B. Besse *et al.*, "Visual Disturbances in Patients (PTS) with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Treated with Crizo-

tinib," *Annals of Oncology*, vol. 23, p. ix416, Sep. 2012, doi: 10.1016/S0923-7534(20)33863-1.
21. S.-H. I. Ou, M. Azada, J. Dy, and J. A. Stiber, "Asymptomatic Profound Sinus Bradycardia (Heart Rate ≤45) in Non-small Cell Lung Cancer Patients Treated with Crizotinib," *Journal of Thoracic Oncology*, vol. 6, no. 12, pp. 2135–2137, Dec. 2011, doi: 10.1097/JTO.0b013e3182307e06.
22. A. J. Weickhardt *et al.*, "Rapid-onset hypogonadism secondary to crizotinib use in men with metastatic nonsmall cell lung cancer," *Cancer*, vol. 118, no. 21, pp. 5302–5309, Nov. 2012, doi: 10.1002/cncr.27450.
23. T. Niimura *et al.*, "Cardiovascular Toxicities Associated with Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibitors: A Disproportionality Analysis of the WHO Pharmacovigilance Database (VigiBase)," *Drug Saf.*, vol. 46, no. 6, pp. 545–552, Jun. 2023, doi: 10.1007/s40264-023-01300-9.
24. D. Jung, J. M. Han, J. Yee, J. Y. Kim, and H. S. Gwak, "Factors affecting crizotinib-induced hepatotoxicity in non-small cell lung cancer patients," *Medical Oncology*, vol. 35, no. 12, p. 154, Dec. 2018, doi: 10.1007/s12032-018-1213-5.
25. S. George *et al.*, "Adverse Side Effects of Crizotinib in the Treatment of Anaplastic Lymphoma Kinase-Mutated Non-small Cell Lung Cancer: A Systematic Review," *Cureus*, Sep. 2023, doi: 10.7759/cureus.45517.
26. B. Pellegrino, F. Facchinetti, P. Bordi, M. Silva, L. Gnetti, and M. Tiseo, "Lung Toxicity in Non–Small-Cell Lung Cancer Patients Exposed to ALK Inhibitors: Report of a Peculiar Case and Systematic Review of the Literature," *Clin. Lung Cancer*, vol. 19, no. 2, pp. e151–e161, Mar. 2018, doi: 10.1016/j.cllc.2017.10.008.
27. C. Fu *et al.*, "Ocular toxicities associated with targeted anticancer agents: an analysis of clinical data with management suggestions," *Oncotarget*, vol. 8, no. 35, pp. 58709–58727, Aug. 2017, doi: 10.18632/oncotarget.17634.
28. F. Cappuzzo *et al.*, "Management of crizotinib therapy for ALK-rearranged non-small cell lung carcinoma: An expert consensus," *Lung Cancer*, vol. 87, no. 2, pp. 89–95, Feb. 2015, doi: 10.1016/j.lungcan.2014.12.010.
29. L. Lin *et al.*, "Meta-analysis of the incidence and risks of interstitial lung disease and QTc prolongation in non-small-cell lung cancer patients treated with ALK inhibitors," *Oncotarget*, vol. 8, no. 34, pp. 57379–57385, Aug. 2017, doi: 10.18632/oncotarget.18283.

SERİTİNİB

Ece DEMİRDELEN [1]

MOLEKÜL VE FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

Seritinib (LDK378), ALK reseptör tirozin kinazı hedefleyen küçük bir moleküldür. Farmasötik formülasyonu 150 mg'lık sert kapsüller şeklindedir.

Farmakokinetik Özellikler:

- **Absorpsiyon:** Oral uygulamayı takiben 4-6 saat içinde maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Gıdalarla beraber alımı, seritinibin biyoyararlanımını belirgin şekilde artırır; düşük yağlı öğünlerle EAA (AUC) yaklaşık %58, yüksek yağlı öğünlerle %73 oranında artış göstermektedir (1). Bu nedenle standart dozlamada ilacın aç karnına (yemekten en az 2 saat önce veya yemekten 1 saat sonra) alınması önemlidir.
- **Dağılım:** Plazma proteinlerine bağlanma oranı %97 olup konsantrasyondan bağımsızdır. Seritinib kan-beyin bariyerini geçebilmektedir; preklinik rat modellerinde beyin/kan maruziyet oranı yaklaşık %15 olarak saptanmıştır (1, 2).
- **Biyotransformasyon:** Seritinib başlıca Cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) enzimi aracılığıyla metabolize edilir. Tanımlanmış ana biyotransformasyon yolakları; mono-oksijenasyon, O-dealkilasyon ve N-formilasyon reaksiyonlarıdır. (1, 8).
- **Eliminasyon:** Temel atılım yolu feçestir (%68). Seritinib, zaman içinde non-lineer farmakokinetik özellik gösterir. Seritinibin kararlı durumdaki geometrik ortalama görünür klerensi, tek doz uygulamasına kıyasla belirgin olarak daha düşüktür *(CL/F: 33,2 L/saat vs. 88,5 L/saat)*. Bu bulgu, seritinibin zamanla doğrusal olmayan farmakokinetik gösterdiğini ve tekrarlayan dozlarda klerensin azalabileceğini düşündürmektedir; olası mekanizmalar arasında metabolik oto-inhibisyon yer alabilir. (1). Terminal yarı ömrü 31-41 saattir.

Etki Mekanizması

Seritinib, ALK'nın ATP bağlanma bölgesine bağlanarak ALK otofosforilasyonunu ve ALK aracılı aşağı sinyal yolaklarını (STAT3, PI3K/ AKT, RAS/ERK) inhibe eder.

KHDAK vakalarında yaygın görülen EML4-ALK füzyon proteini, ALK kinaz aktivitesinin konstitutif olarak aktif kalmasına neden olarak hücresel proliferasyonu ve malign transformasyonu desteklemektedir. Seritinib, bu füzyon proteininin kinaz aktivitesini inhibe ederek tümör hücre proliferasyonunu baskılar ve apoptozu indükler.

İn vitro çalışmalarda seritinibin, özellikle H2228 hücre hattı gibi ALK-bağımlı tümör modellerinde güçlü antiproliferatif aktivite gösterdiği; ayrıca in vivo modellerde tümör regresyonu sağladığı bildirilmiştir. (1, 14).

Klinik Çalışmaları

Seritinibin klinik etkinlik ve güvenlilik profili, geniş kapsamlı ASCEND (*ALK in Non- Small Cell Lung*

[1] Uzm. Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji AD., demirdelen_ece@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-4055-9402

DOI: 10.37609/akya.4435.c21714

Bu yaklaşım, seritinib emiliminin azalmasını en aza indirmeyi amaçlamaktadır.

2. Greyfurt Suyu ile Etkileşim

Greyfurt suyu intestinal CYP3A enzimlerini inhibe ederek seritinibin biyoyararlanımını artırabilir ve plazma ilaç düzeylerinde yükselmeye neden olabilir. Bu durum toksisite riskini artırabileceğinden tedavi süresince greyfurt ve greyfurt suyu tüketiminden kaçınılması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Zykadia (ceritinib) Summary of Product Characteristics (SmPC). European Medicines Agency (EMA).
2. EMA Assessment Report: Zykadia (INN-ceritinib). European Medicines Agency, 2015/2017.
3. Clinical Study Report A2301 (ASCEND-4): A Phase 3 Study in Untreated ALK+ NSCLC.
4. Clinical Study Report A2303 (ASCEND-5): A Phase 3 Study in Crizotinib-Pretreated ALK+ NSCLC.
5. Clinical Study Report X2101 (ASCEND-1): Phase 1 Study of Ceritinib in Advanced Tumors.
6. Soria JC, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged NSCLC (ASCEND-4). *The Lancet*. 2017;389(10072):917-929.
7. Shaw AT, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-5). *The Lancet Oncology*. 2017;18(7):874-886.
8. Clinical Study Report: Evaluation of Drug-Drug Interactions and pH-dependent absorption of Ceritinib.
9. Mok T, et al. ASCEND-2: A Phase 2 Study of Ceritinib in ALK-positive NSCLC Patients. *Annals of Oncology*. 2016.
10. Safety Analysis of Ceritinib Pooled Data (N=925). Novartis Pharmaceuticals, 2017.
11. Kim DW, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1). *The Lancet Oncology*. 2016.
12. Felip E, et al. ASCEND-3: A Phase 2 Study of Ceritinib in Chemotherapy-Pretreated ALK-positive NSCLC. 2017.
13. Nishio M, et al. ASCEND-6: Pharmacokinetics and Safety of Ceritinib in Japanese Patients.
14. Molecular Profiling and H2228 Cell Line Sensitivity to ALK Inhibition. *Cancer Research*.
15. Intracranial Efficacy of Ceritinib in Patients with ALK-positive NSCLC: A Subgroup Analysis of ASCEND-4 and 5.
16. Patient-Reported Outcomes and Symptom Improvement in ASCEND-4 Trial.
17. Long-term Follow-up and Survival Data from Study A2201.
18. Cho BC, et al. ASCEND-8: 450 mg with food versus 750 mg fasted in ALK-positive NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*. 2019.
19. Management Guidelines for Hepatotoxicity and Gastrointestinal ADRs in Ceritinib Therapy.
20. FDA/EMA Approval Summary for Ceritinib as Monotherapy in First-line Treatment.

VİSMODEGİB

Gül AKIN [1]

1. MOLEKÜL KISA BİLGİ VE TANIMLAMA

Vismodegib (GDC-0449), Hedgehog (Hh) sinyal yolağının küçük moleküllü, oral yoldan aktif ve selektif bir inhibitörüdür. Kimyasal yapısı itibarıyla bir 2-piridil amit türevi (2-chloro-N-(4-chloro-3-(pyridin-2-yl)phenyl)-4-(methylsulfonyl)benzamide) olan molekül, Hedgehog yolağının ana aktivatörü olan Smoothened (SMO) proteinini hedeflemek üzere rasyonel ilaç tasarımı ve yüksek verimli tarama (high-throughput screening) yöntemleriyle geliştirilmiştir (1, 2, 3).

Vismodegib, 2012 yılında ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) ve 2013 yılında Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından; cerrahi veya radyoterapiye uygun olmayan metastatik bazal hücreli karsinom (mBHK) veya lokal ileri bazal hücreli karsinom (liBHK) tanılı erişkin hastaların tedavisi için onaylanmıştır. Bu onayla birlikte vismodegib, onkoloji pratiğinde Hedgehog yolağını hedefleyen "first-in-class" (sınıfının ilk örneği) ajan olarak literatüre girmiştir (4, 5, 6).

2. ETKİ MEKANİZMASI VE FARMAKOKİNETİK–FARMAKODİNAMİK ÖZELLİKLER

Vismodegib, Hedgehog (Hh) sinyal yolağının temel aktivatörü olan Smoothened (SMO) proteinine doğrudan bağlanan, selektif bir küçük molekül inhibitörüdür. Bazal hücreli karsinomda sıklıkla izlenen PTCH1 fonksiyon kaybı veya SMO aktivasyonuna yol açan mutasyonlar, Hedgehog yolağının liganddan bağımsız olarak sürekli aktif kalmasına neden olur. Vismodegib, SMO'nun transmembran bölgesindeki spesifik bağlanma cebine yüksek afiniteyle bağlanarak, SMO'nun aktif konformasyona geçişini engeller ve böylece GLI transkripsiyon faktörlerinin nükleer aktivasyonunu baskılar. Sonuçta hücre proliferasyonu, sağkalım ve tümör büyümesi ile ilişkili genlerin ekspresyonu inhibe edilir (7, 3).

Vismodegib'in farmakokinetik ve farmakodinamik profili, bu moleküler hedefe yönelik etkinliğini destekleyen ve klinik davranışını belirgin biçimde şekillendiren özgün özellikler sergiler. Molekül, plazmada alfa-1 asit glikoprotein (AAG) ve albümine son derece yüksek oranda (>%99) bağlanır. Bu yoğun protein bağlanması, serbest (farmakolojik olarak aktif) fraksiyonun sınırlı kalmasına yol açarken, dolaşımdaki toplam ilaç konsantrasyonunun AAG düzeylerindeki bireysel ve hastalığa bağlı değişkenlikten etkilenmesine neden olur. Bu özellik, vismodegibin doğrusal olmayan (non-linear) farmakokinetik davranışının temel belirleyicilerinden biridir (3, 8).

Metabolizma açısından bakıldığında, vismodegib karaciğerde sitokrom P450 enzim sistemi—özellikle CYP2C9 ve CYP3A4—aracılığıyla metabolize edilebilmekle birlikte, sistemik dolaşımdaki ilacın >%95'inden fazlası değişmemiş ana bileşik formunda bulunur. Eliminasyon yarı ömrü tek doz uygulama-

[1] Dr., Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Tıbbı Onkoloji BD. gulakin@uludag.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-0424-0672

DOI: 10.37609/akya.4435.c21715

arasında sağlıklı bir denge kurulması önerilmeli; yaygın kanının aksine aşırı yatak istirahatinden kaçınılarak kondisyon kaybını önlemek amacıyla hafif ile orta yoğunluk arasında düzenli fiziksel aktivite teşvik edilmelidir (28). Uyku kalitesini artırmaya yönelik önlemler alınmalı, yorgunluğun duygusal boyutları için psikososyal destek ve gerektiğinde gevşeme egzersizleri planlanmalıdır. Standart yaklaşımlara yanıt vermeyen şiddetli vakalarda düşük doz metilfenidat gibi stimülanlar, kanıt düzeyi sınırlı olmakla birlikte, klinik rehberlerde bir seçenek olarak yer almaktadır (28, 29).

Gastrointestinal yan etkilerin yönetiminde bulantı şikayeti olan hastalarda düşük doz antiemetikler genellikle yeterli olmakta; ilacın akşam yemeğiyle birlikte ya da gece yatmadan önce alınması toleransı artırabilmektedir. Diyare durumunda yağsız ve haşlanmış gıdaların tercih edilmesi ile standart antidiyareik ajanların kullanımı önerilirken, konstipasyon durumunda lif alımının artırılması ve yeterli hidrasyon sağlanması uygundur. Standart önlemlere yanıt vermeyen veya hastanın genel durumunu bozan şiddetli semptomlarda ise semptomlar gerileyene dek kısa süreli tedavi araları verilmelidir (15, 30).

Vismodegib, Hedgehog sinyal yolağının embriyonik organogenezdeki kritik rolü nedeniyle yüksek derecede teratojenik bir moleküldür ve gebelik döneminde kullanımı kesinlikle kontrendikedir (9). Preklinik çalışmalarda majör konjenital malformasyonlara ve fetal ölüme yol açtığı gösterildiğinden Gebelik Önleme Programı'na sıkı biçimde uyum hayati önem taşımaktadır. Kadın hastalarda tedavi başlangıcından en fazla yedi gün önce negatif gebelik testi teyit edilmeli; tedavi süresince ve son dozdan sonraki yirmi dört ay boyunca biri bariyer yöntem olmak üzere iki etkili kontrasepsiyon yöntemi eş zamanlı olarak uygulanmalıdır (9). Erkek hastalarda ise ilacın semene geçiş potansiyeli ve teratojenik riski göz önünde bulundurularak tedavi süresince ve son dozdan sonraki üç ay boyunca kondom kullanımı zorunlu olup bu gereklilik partnerin gebe olması durumunda da geçerliliğini korumaktadır (9). Vismodegib'in anne sütüne geçişine ilişkin yeterli veri bulunmadığından, potansiyel ciddi advers reaksiyon riski nedeniyle tedavi süresince ve son dozdan sonraki yirmi dört ay boyunca emzirme önerilmemektedir (9).

Organ yetmezliği olan hastalarda kullanım açısından değerlendirildiğinde, vismodegib'in renal eliminasyonu yalnızca %4,4 düzeyinde minimal seyretmekte olup hafif ve orta derecede böbrek yetmezliğinin ilacın sistemik maruziyetini klinik açıdan anlamlı biçimde değiştirmediği gösterilmiştir; bu nedenle söz konusu hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir (9). Şiddetli böbrek yetmezliği ve diyaliz hastalarında mevcut veriler sınırlı olduğundan tedavi yakın izlem eşliğinde yürütülmelidir. Karaciğer metabolizması açısından vismodegib başlıca CYP2C9 ve CYP3A4 enzimleri aracılığıyla metabolize edilmekte olup hafif karaciğer yetmezliğinde doz modifikasyonu gerekmezken, orta ve şiddetli yetmezlikte ilaç maruziyeti artabildiğinden bu grupta kullanım yalnızca potansiyel faydanın riskleri açıkça aştığı durumlarda ve laboratuvar takibi eşliğinde gerçekleştirilmelidir (9).

Vismodegib tedavisine başlanmadan önce hastanın performans durumu, eş zamanlı ilaç kullanımı ve üreme potansiyelini kapsayan kapsamlı bir bazal değerlendirme yapılmalıdır. Tedavinin ilk aylarında iki haftada bir, klinik yanıt elde edildikten sonra ise aylık vizitlerle takip önerilmekte olup her vizitte yan etkiler aktif biçimde sorgulanmalı, kilo takibi ve periyodik laboratuvar testleri düzenli olarak tekrarlanmalıdır. Lokal ileri bazal hücreli karsinomda tam yanıt elde edilse dahi tedavinin kesilmesi nüks riski taşıyabildiğinden, tedavi süresi yanıt derinliği, tolerabilite ve hasta tercihleri birlikte değerlendirilerek bireyselleştirilmeli; progresyon ya da kabul edilemez toksisite gelişimi durumunda tedavi sonlandırılmalıdır (12, 15).

KAYNAKLAR

1. Robarge KD, Brunton SA, Castanedo GM, et al. A novel series of 2-pyridyl amide inhibitors of Hedgehog signaling. *Bioorg Med Chem Lett.* 2009;19(19):5576-5581.
2. Gunzner JL, Sutherlin DP, Castanedo G, et al. Discovery of vismodegib (GDC-0449), a small molecule inhibitor of the Hedgehog signaling pathway. *J Med Chem.* 2012;55(11):5220-5227.
3. Scales SJ, de Sauvage FJ. Mechanisms of Hedgehog pathway activation in cancer. *Trends Pharmacol Sci.* 2009;30(6):303-312.
4. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves Erivedge to treat adults with late-stage basal cell carcinoma [News Release]. Silver Spring, MD: FDA; 2012 Jan 30.
5. European Medicines Agency. Erivedge: European public assessment report (EPAR). Amsterdam: EMA; 2013.

6. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2012;366(23):2171-2179.
7. Yauch RL, Gould SE, Scales SJ, et al. Smoothened mutation confers resistance to a Hedgehog pathway inhibitor in medulloblastoma. *Science.* 2009;326(5952):572-574.
8. Graham RA, Lum BL, Gomez-Raya P, et al. Pharmacokinetics of vismodegib, an orally available small molecule inhibitor of the Hedgehog pathway, in healthy volunteers and patients with cancer. *Clin Cancer Res.* 2011;17(14):4605-4614.
9. Genentech, Inc. Erivedge (vismodegib) [Prescribing Information]. South San Francisco, CA: Genentech; 2023.
10. Graham RA, Dresser MJ, Marsters J, et al. Pharmacokinetics of vismodegib in patients with solid tumors: amelioration of a decrease in drug exposure using a loading dose. *J Clin Pharmacol.* 2012;52(11):1670-1679.
11. Dressman JB, Marsters JC, Marsters SC, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of vismodegib. *Clin Pharmacokinet.* 2014;53(10):855-866.
12. Axelson M, Basset-Séguin N, Baudoin N, et al. Multidisciplinary management of advanced basal cell carcinoma: Report of the first international council for BCC. *Eur J Cancer.* 2014;50(12):2098-2108.
13. Basset-Séguin N, Hauschild A, Grob JJ, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(6):729-736.
14. Sekulic A, Migden MR, Lewis K, et al. Long-term efficacy and safety of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: 39-month update of a phase II study. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(2):289-296.
15. Lacouture ME, Dréno B, Ascierto PA, et al. A patient care strategy for the management of cutaneous, gastrointestinal, and muscle-related toxicities in patients treated with vismodegib. *The Oncologist.* 2016;21(1):109-118.
16. Tang JY, Mackay-Wiggan JM, Aszterbaum M, et al. Inhibiting responses in basal-cell carcinoma with vismodegib in Gorlin syndrome. *N Engl J Med.* 2012;366(23):2180-2188.
17. Robinson GW, Orr BA, Wu G, et al. Vismodegib exerts antitumor activity in molecularly defined subsets of G-CIMP-negative medulloblastoma. *J Clin Oncol.* 2015;33(24):2646-2654.
18. Robinson GW, Kaste SC, Chemaitilly W, et al. Irreversible epiphysial closure in children treated with a small-molecule inhibitor of the Hedgehog pathway. *Pediatr Blood Cancer.* 2017;64(9):e26643.
19. Teichman AL, LoRusso PM, Sekulic A. Muscle cramps and vismodegib. *JAMA Dermatol.* 2015;151(10):1132.
20. Ally MS, Aasi S, Wysong A, et al. The use of muscle relaxants to manage vismodegib-associated muscle spasms. *JAMA Dermatol.* 2013;149(12):1413-1414.
21. Dréno B, Kunstfeld R, Hauschild A, et al. Two intermittent vismodegib dosing regimens in patients with multiple basal cell carcinomas (MIKIE): a randomised, regimen-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(3):404-412.
22. Ferguson JS, Hannam S, Toholka R et al. Hair loss and Hedgehog inhibitors: a class effect? *Br J Dermatol.* 2015;173(1):262-264.
23. Maliyar K, Goldberg M, Campbell KJ, et al. Managing side effects of Hedgehog pathway inhibitors. *J Cutan Med Surg.* 2019;23(1):31-39.
24. Oliver JW, et al. Dysgeusia and weight loss in patients treated with Hedgehog pathway inhibitors. *Oncology (Williston Park).* 2017;31(12):e1-e8.
25. Mirza FN, et al. Taste and weight loss in vismodegib therapy: Management strategies. *Dermatol Ther.* 2020;33(6):e14456.
26. Bossi P, et al. Cancer cachexia vs drug-induced anorexia: The Hedgehog pathway example. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018;125:22-28.
27. Villani A, et al. Management of vismodegib-induced asthenia and anorexia. *J Clin Med.* 2021;10(14):3134.
28. Lacouture ME, et al. Management of fatigue in patients receiving targeted therapies. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014;11(9):526-540.
29. Hensley ML, et al. Clinical management of Hedgehog inhibitor-related toxicities. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015;13(3):280-288.
30. Dummer R, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal cell carcinoma. *Expert Opin Drug Saf.* 2013;12(1):119-127.
31. Fife K, et al. Hyponatremia in patients receiving vismodegib: A case series and review of literature. *Case Rep Oncol.* 2016;9(3):790-795.

GLASDEGİB

Tuğba DÜBEKTAŞ CANBEK [1]

MOLEKÜL

Glasdegib (PF-04449913), Hedgehog (Hh) sinyal yolunu hedefleyen, oral yoldan kullanılabilen küçük moleküllü bir Smoothened (SMO) inhibitörüdür (8,9,13). Kimyasal olarak $C_{21}H_{22}N_6O$ formülüne sahip olup molekül ağırlığı 374,44 g/mol'dür. Klinik kullanımda maleat tuzu formunda bulunur ve ticari olarak Daurismo® adıyla pazarlanmaktadır (5,6). Glasdegib, hedefe yönelik tedavi ajanları sınıfında yer almakta olup özellikle miyeloid malignitelerde lösemik kök hücreleri hedeflemesi nedeniyle geliştirilmiştir (9,12,13).

Glasdegib, küçük moleküllü bir Smoothened (SMO) inhibitörü olup, Hedgehog sinyal yolunun farmakolojik olarak hedeflenmesini sağlayan oral bir ajandır (8,9). Molekülün düşük molekül ağırlığı ve lipofilik özellikleri, hücre membranından geçişini kolaylaştırmakta ve hücre içi hedefi olan SMO reseptörüne etkin şekilde ulaşmasını mümkün kılmaktadır. Bu özellik, özellikle kemik iliği mikroçevresinde bulunan lösemik hücrelere penetrasyon açısından önem taşımaktadır (12,13).

Farmakokinetik açıdan değerlendirildiğinde, glasdegib oral alım sonrası gastrointestinal sistemden hızla emilmekte ve yüksek biyoyararlanım göstermektedir (5,6,11). Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanması, ilacın dolaşımda stabil kalmasını sağlarken, geniş dağılım hacmi dokulara yaygın şekilde dağıldığını düşündürmektedir. Eliminasyon yarı ömrünün yaklaşık 17 saat olması, günde tek doz kullanım için uygun bir farmakolojik profil sunmaktadır (5,11). Bu özellik, özellikle yaşlı ve kırılgan hasta grubunda tedaviye uyumu artıran önemli bir avantajdır.

Glasdegib'in metabolizması esas olarak karaciğerde sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) enzimi aracılığıyla gerçekleşmektedir. CYP2C8 ve UGT1A9 enzimleri daha küçük katkılar sağlamaktadır (5,6,11). Bu durum, güçlü CYP3A4 inhibitörleri veya indükleyicileri ile birlikte kullanımda dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir. Klinik pratikte antifungal ajanlar, makrolid antibiyotikler ve bazı antiepileptik ilaçlarla birlikte kullanımda doz ayarlamaları ve yakın klinik izlem önerilmektedir (5,6). İlacın atılımı hem renal hem de fekal yol ile gerçekleşmekte olup, yaklaşık yarısı idrarla, geri kalan kısmı ise safra yoluyla dışkıdan atılmaktadır (5).

Dozlama açısından, klinik çalışmalarda önerilen standart doz günde 100 mg oral olarak belirlenmiştir (1,4,5). Bu doz, hem monoterapi hem de düşük doz sitarabin veya hipometilleyici ajanlarla kombinasyon çalışmalarında tolere edilebilir bulunmuştur (1,10,11). Doz modifikasyonu gerektiren başlıca durumlar QT aralığında uzama, belirgin gastrointestinal toksisite ve elektrolit dengesizlikleridir. Tedavi süresince elektrokardiyografik izlem ve elektrolit takibi, molekülün güvenli kullanımının temel bileşenleri arasında yer almaktadır (4,5).

Molekülün farmakolojik özellikleri, klinik kullanım açısından önemli sonuçlar doğurmaktadır. Oral formülasyonu sayesinde ayaktan tedavi edilebilen

[1] Uzm. Dr., Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, tugbadubektas80@hotmail.com, ORCID iD:0000-0002-3730-0029

DOI: 10.37609/akya.4435.c21716

KAYNAKLAR

1. Cortes JE, Heidel FH, Hellmann A, Fiedler W, Smith BD, Robak T, Montesinos P, Pollyea DA, Desjardins P, Ottmann O, Ma WW, Wetzler M, Laird AD, Zeremski M, O'Connell A, Chan G, Heuser M (2019). Randomized comparison of low-dose cytarabine with or without glasdegib in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Blood*, 133(4): 379–391. DOI: 10.1182/blood-2018-10-878009.
2. Ulaş BB, Topçuoğlu P (2019). Akut miyeloid lösemi tedavisinde yeni ilaçlar. *LLM Dergi*, 3(4): 67–75. DOI: 10.5578/llm.68329.
3. Tanasi I, Bruseze A, Di Veroli A, Vetro C, Rizzo L, De Luca G, Pilo F, Pravato S, Molteni A, Gurrieri C, Salutari P, Palumbo GA, Vigna E, Bonifacio M, Riva M, Latagliata R (2024). Association of glasdegib plus low-dose cytarabine in the real-life treatment of very frail elderly acute myeloid leukemias (AML) patients. *Blood*, 144: 6041–6042.
4. Sekers MA, Montesinos P, Novak J, Wang J, Jayakumar D, Tomlinson B, Mayer J, Liu B, Robak T, Cassis DC, Roh HJ, Ma W, DiNardo CG, Chan G, Cortes JE (2023). Glasdegib plus intensive or non-intensive chemotherapy for untreated acute myeloid leukemia: results from the randomized phase 3 BRIGHT AML 1019 trial. *Leukemia*, 37: 2017–2026. DOI: 10.1038/s41375-023-02001-z.
5. Norsworthy KJ, Tarfan K, Subramaniam S, Zhuang L, Del Valle P, Prezpiorka D, Shen YL, Sheth CM, Liu C, Leong R, Goldberg KB, Farrell AT, Pazdur R (2019). FDA approval summary: glasdegib for newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Clinical Cancer Research*, 25(20): 6021–6025. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0365.
6. Thompson DL, Moore DC (2020). Glasdegib: A novel Hedgehog pathway inhibitor for acute myeloid leukemia. *Journal of the Advanced Practitioner in Oncology*, 11(2): 196–200. DOI: 10.6004/jadpro.2020.11.2.8.
7. Zucenka A, Maneikis K, Pugaciute B, Ringeleiviciute U, Dapkeviciute A, Davainis L, Daukelaitė G, Burzdikaitė P, Staras V, Griskevicius L (2021). Glasdegib in combination with low-dose cytarabine for the outpatient treatment of relapsed or refractory acute myeloid leukemia in unfit patients. *Annals of Hematology*, 100: 1195–1202. DOI: 10.1007/s00277-021-04471-6.
8. Trowbridge JJ, Scott MP, Bhatia M (2006). Hedgehog modulates cell cycle regulators in stem cells to control hematopoietic regeneration. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(38): 14134–14139. DOI: 10.1073/pnas.0604568103.
9. Irvine DA, Copland M (2012). Targeting hedgehog in hematologic malignancy. *Blood*, 119(10): 2196–2204. DOI: 10.1182/blood-2011-10-383752.
10. Sallman DA, Komrokji RS, Sweet KL, Mo Q, McGraw KL, Duong VH, Zhang L, Nardelli LA, Padron E, List AF, Lancet JE (2019). A phase 2 trial of the oral smoothened inhibitor glasdegib in refractory myelodysplastic syndromes (MDS). *Leukemia Research*, 81: 56–61. DOI: 10.1016/j.leukres.2019.03.008.
11. Minami Y, Minami H, Miyamoto T, Yoshimoto G, Kobayashi Y, Munakata W, Onishi Y, Kobayashi M, Ikuta M, Chan G, Woolfson A, Ono C, Shaik MN, Fujii Y, Zheng X, Naoe T (2017). Phase I study of glasdegib (PF-04449913), an oral smoothened inhibitor, in Japanese patients with select hematologic malignancies. *Cancer Science*, 108(8): 1628–1633. DOI: 10.1111/cas.13285.
12. Fukushima N, Minami Y, Kakiuchi S, Kuwatsuka Y, Hayakawa F, Jamieson C, Kiyo H, Naoe T (2016). Small-molecule Hedgehog inhibitor attenuates the leukemia-initiation potential of acute myeloid leukemia cells. *Cancer Science*, 107(10): 1422–1429. DOI: 10.1111/cas.13019.
13. Abraham A, Matsui W (2021). Hedgehog signaling in myeloid malignancies. *Cancers (Basel)*, 13(19): 4888. DOI: 10.3390/cancers13194888.

SONİDEGİB

Elif HAZNEDAROĞLU BENLİOĞLU [1]

MOLEKÜL (KISA BİLGİ - TANIMLAMA)

Sonidegib, Hedgehog yolak inhibitörü

Etki Mekanizması

Hedgehog yolağı embriyogenezde hücre büyümesi ve farklılaşmasını kontrol eder. Erişkin dokuda genellikle bu yolak aktif olmamakla beraber Hedgehog yolağındaki mutasyonlar bazal hücreli kanserde yolağı aktive ederek cilt bazal hücrelerde sınırsız proliferasyona yol açar. Sonidegib selektif bir Hedgehog yolak inhibitörü olup, Smoothened homologue (SMO) isimli transmembran proteinine bağlanarak Hedgehog sinyal yolağını inhibe eder. Bu sayede downstream yolak olan GLI transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu engellenir ve tümör hücresinin çoğalması, sağkalımı ve anjiyogenezi durdurulur. (1)

Klinik Çalışmaları

1) **BOLT (NCT01327053)** isimli randomize, çift kör, çok merkezli Faz 2 klinik çalışmada 200 mg ve 800 mg sonidegib karşılaştırılmıştır. 230 hastayı alan çalışmada, 200 mg kolunda 79, 800 mg kolunda 151 hasta bulunmaktaydı. 42 ay cutoff döneminde 200 mg kolunda %8, 800 mg kolunda %3.3 hasta kalmıştı. Lokal ileri bazal hücreli karsinom 200 mg kolunda objektif yanıt oranı (ORR) %56 (%95 confidence interval 43-68), 800 mg kolunda objektif yanıt oranı (ORR) %46.1 (%95 confidence interval 37.2-55.1) olarak bulunmuş iken, metastatik bazal hücreli karsinomda 200 mg kolunda objektif yanıt oranı (ORR) %8 (%95 confidence interval 0.2-36), 800 mg kolunda objektif yanıt oranı (ORR) %17 (%95 confidence interval 5-39) bulunmuştur (2, 3).
2) **NCT02027376** kodlu Faz 1 klinik çalışmada triple negatif meme kanseri hastalarında sonidegib ve dosetaksel kombinasyonu araştırılmış olup, Hedgehog yolağı inhibisyonunun epitelyal-mezenkimal değişim üzerindeki etkisini kırmak hedeflenmiştir. 12 hasta alınan bu çalışmada sonidegib 800 mg oral ve dosetaksel 75 mg/m2 21 günde bir, faz 2 için önerilen doz olarak belirlenmiştir. Progresyona kadar geçen median süre 42.5 gün olmuştur (95% Confidence Interval: 29-155). Doz kısıtlayan toksisite görülmemiş olup, grade 3 advers etkiler nötropeni (%66.7), kreatin fosfokinaz artışı (%33.3), parestezi (%33.3) olarak saptanmıştır (4).
3) Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde yapılan **NCT04007744** kodlu faz 1 çalışmada, pembrolizumab ile sonidegib kombinasyonunun etkinliği ve yan etkileri araştırılmıştır. Hedgehog yolak inhibisyonu ile immünoterapi direncinin kırılması hedeflenmiştir. Çalışma devam etmekte olup, ön sonuçları 2023 ASCO'da yayınlanmıştır, doz sınırlayan toksisiteye rastlanamıştır (5).
4) Multipl myelomda yapılan **NCT02254551** kodlu faz 1 çalışmada sonidegib-bortezomib kombinasyonu araştırılmıştır. Çalışmanın sonuçları henüz yayınlanmamıştır (6).

[1] Uzm. Dr., Etlik Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, elifhaznedaroglu9@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-6142-9001

DOI: 10.37609/akya.4435.c21717

KAYNAKLAR

1. Von Hoff DD, LoRusso PM, Rudin CM, et al. Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2009;361(12):1164-1172. doi:10.1056/NEJMoa0905360 [PubMed 19726763]
2. Dummer R, Guminski A, Gutzmer R, et al. Long-term efficacy and safety of sonidegib in patients with advanced basal cell carcinoma: 42-month analysis of the phase II randomized, double-blind BOLT study. Br J Dermatol. 2020; 182 (6): 1369-1378. doi: 10.1111/bjd.18552 [PubMed 31545507]
3. Migden MR, Guminski A, Gutzmer R, et al. Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): a multicenter, randomized, double-blind phase 2 trial. Lancet Oncol. 2015;16(6):716-728. doi:10.1016/S1470-2045(15)70100-2 [PubMed 25981810]
4. Ruiz-Borrego M, Jimenez B, Antolin S, et al. A phase Ib study of sonidegib (LDE225), an oral small molecule inhibitor of smoothened or Hedgehog pathway, in combination with docetaxel in triple negative advanced breast cancer patients: GEICAM/2012-12 (EDALINE) study. Invest New Drugs. 2019;37(1):98-108. doi: 10.1007/s10637-018-0614-9. [PubMed 29948356]
5. Shansal M, Foster NR, Lou Y, et al. A phase I trial of sequential dosing of sonidegib and pembrolizumab in advanced solid tumors (aST) and non–small-cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol. 2023; 41 (16): 9093. doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.90.
6. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02254551?tab=study
7. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01708174
8. Odomzo (sonidegib) [prescribing information]. Cranbury, NJ: Sun Pharmaceutical Industries Inc; August 2023.
9. Odomzo (sonidegib) [product monograph]. Brampton, Ontario, Canada: Sun Pharma Canada Inc; December 2021.
10. Lacouture ME, Dréno B, Ascierto PA, et al. Characterization and management of hedgehog pathway inhibitor-related adverse events in patients with advanced basal cell carcinoma. Oncologist. 2016;21 (10): 1218–1229. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0186. [PubMed 27511905]
11. Sofen H, Gross KG, Goldberg LH, et al. A phase II, multicenter, open-label, 3-cohort trial evaluating the efficacy and safety of vismodegib in operable basal cell carcinoma. J Am Acad Dermatol. 2015 Jul;73(1):99-105.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2015.03.013. Epub 2015 Apr 24.
12. Sekulic A, Migden MR, Lewis K, et al. Pivotal ERIVANCE basal cell carcinoma (BCC) study: 12-month update of efficacy and safety of vismodegib in advanced BCC. J Am Acad Dermatol. 2015 Jun;72(6):1021-6.e8. doi: 10.1016/j.jaad.2015.03.021.

İVOSİDENİB

Alpay DÜŞGÜN [1]

TANIMLAMA VE GENEL BİLGİLER

Ivosidenib, "metabolik hedefli terapi " olup onkoloji ve hematoloji alanında kullanılmaktadır (1). Farmakolojik olarak, mutasyona uğramış izositrat dehidrogenaz-1 (IDH1) enziminin küçük moleküllü, seçici ve geri dönüşümlü bir inhibitörü olarak tanımlanır (2).

Geleneksel sitotoksik ajanlardan farklı olarak, hücreler üzerine doğruda apoptoz yerine, malign hücrelerdeki epigenetik inhibisyonu kaldırarak, doğal hematopoetik matürasyonunu sağlayan "diferansiyasyon ajanı" olarak görev yapar (3).

IDH1 mutasyonu, AML'de %6-10, kolanjiyokarsinomda ise %10-20 civarı saptanmaktadır (2). Low grade gliomlarda yüksek oranda (% 60-80 civarı) ve MDS'de ise %4-8 civarında saptanmaktadır.

Farmakokinetik Özellikler

Oral yolla kullanılan ivosidenib 3 saat içinde maksimum plazma konsantrasyonuna (Tmax) ulaşır. Kararlı durum plazma konsantrasyonlarına yaklaşık 14 günlük uygulama sonunda erişilir (4). Yüksek yağlı öğünlerle alındığında sistemik maruziyet (AUC) %25 artmasından dolayı aç veya az yağlı öğünlerle alınması önerilir (1). Molekül esas olarak karaciğerde CYP3A4 enzimi aracılığıyla metabolize edilir ve büyük oranda dışkı yoluyla vücuttan atılır (2).

Normalde günde bir doz olarak uygulanan ilaç, bir doz atlanması veya zamanında alınamaması durumunda, doz mümkün olan en kısa sürede ve bir sonraki planlanan dozdan en az 12 saat önce uygulanmalı ve ertesi gün normal uygulama programına geri devam edilmeli. 12 saat içinde 2 doz uygulanmamalı. Bir doz kusulursa ek doz uygulanmamalıdır.

Klinik kullanım onayı süreci şu şekilde gelişmiştir:

- 2018 (FDA Onayı): Relaps veya refrakter Akut Myeloid Lösemi (R/R AML) hastalarında IDH1 mutasyonu varlığında onay almıştır (1).
- 2019: 75 yaş ve üzeri veya ek komorbiditesi olan kemoterapiye uygun olmayan yeni tanı AML'de tek ajan olarak onaylanmıştır (5).
- 2021: Önceden tedavi görmüş, IDH1 mutant lokal ileri evre / metastatik Kolanjiyokarsinom hastalarında onay almıştır (6).
- 2022: Azasitidin ile kombine olarak yeni tanı AML'de birinci basamak tedavi olarak kullanım onayı almıştır (7).
- **2023**: IDH1 mutant relaps / refrakter Myelodisplastik Sendromlar (MDS) tedavisi için onay aldı. (8)

ETKİ MEKANİZMASI

Normal Hücrede IDH1 Fonksiyonu

Normal süreçte sitozolik izositrat dehidrogenaz-1 (IDH1) enzimi, izositratın oksidatif dekarboksilasyonunu sağlayarak **alpha-ketoglutarat (alpha-KG)** ve NADPH üretir (1). Üretilen bu alpha-KG, hücre içinde 60'tan fazla alpha-KG bağımlı dioksijenaz enzimi (DNA demetilazları olan TET enzimleri ve his-

[1] Uzm. Dr., Adana Şehir Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği alpaydusgun@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-2994-9191

DOI: 10.37609/akya.4435.c21718

KAYNAKLAR

1. DiNardo, C. D., et al. Durable Remissions with Ivosidenib in IDH1-Mutated Relapsed or Refractory AML. New England Journal of Medicine, 378(25) (2018): 2386-2398.
2. FDA Highlights of Prescribing Information. (2018/2022). TIBSOVO (ivosidenib tablets). Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration.
3. Popovici-Muller, J., et al. Discovery of AG-120 (Ivosidenib): A First-in-Class Potent and Selective Inhibitor of Mutant IDH1 for the Treatment of IDH1-Mutant Cancers. ACS Medicinal Chemistry Letters, 9(4) (2018): 300-305.
4. Fan, B., et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Ivosidenib, an Oral, Targeted Inhibitor of Mutant IDH1, in Patients with Advanced Hematologic Malignancies. The Journal of Clinical Pharmacology, 60(7) (2020): 929-940.
5. Roboz, G. J., et al. Ivosidenib induces deep durable remissions in patients with newly diagnosed IDH1-mutant acute myeloid leukemia. Blood, 135(7) (2020): 463-471.
6. Abou-Alfa, Ghassan K et al. "Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study." The Lancet. Oncology vol. 21,6 (2020): 796-807.
7. Montesinos, P., et al. Ivosidenib and Azacitidine in IDH1-Mutated Acute Myeloid Leukemia. New England Journal of Medicine, 386(16) (2022): 1519-1531.
8. DiNardo, Courtney D et al. "Final phase 1 substudy results of ivosidenib for patients with mutant IDH1 relapsed/refractory myelodysplastic syndrome." Blood advances vol. 8,15 (2024): 4209-4220.
9. Xu, Wei et al. "Oncometabolite 2-hydroxyglutarate is a competitive inhibitor of α-ketoglutarate-dependent dioxygenases." Cancer cell vol. 19,1 (2011): 17-30.
10. Dang, L., et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. Nature, 462(7274) (2009): 739-744.
11. Figueroa, M. E., et al. Leukemic IDH1 and IDH2 mutations result in a hypermethylation phenotype, disrupt TET2 function, and impair hematopoietic differentiation. Cancer Cell, 18(6) (2010): 553-567.
12. Lu, C., et al. IDH mutation impairs histone demethylation and results in a block to cell differentiation. Genes & Development, 26(9) (2012): 906-916.
13. Kernytsky, A., et al. IDH1 mutation inhibition promotes differentiation of leukemia cells. Blood, 125(2), (2015): 296-303.
14. Amatangelo, M. D., et al. Enasidenib induces acute myeloid leukemia cell differentiation to promote clinical response. Blood, 130(6), (2017): 732-741.
15. Mellinghoff, Ingo K et al. "Vorasidenib and ivosidenib in IDH1-mutant low-grade glioma: a randomized, perioperative phase 1 trial." Nature medicine vol. 29,3 (2023): 615-622.
16. Tap, William D et al. "Phase I Study of the Mutant IDH1 Inhibitor Ivosidenib: Safety and Clinical Activity in Patients With Advanced Chondrosarcoma." Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology vol. 38,15 (2020): 1693-1701.
17. Fathi, A. T., et al. Differentiation syndrome associated with enasidenib or ivosidenib in IDH1/2-mutated AML. JAMA Oncology, 4(8), (2018): 1106-1110.
18. Stein, Eytan M et al. "Ivosidenib or enasidenib combined with intensive chemotherapy in patients with newly diagnosed AML: a phase 1 study." Blood vol. 137,13 (2021): 1792-1803.

VORASİDENİB

Esma YETİM [1]

MOLEKÜL BİLGİSİ

Vorasidenib, IDH1 ve IDH2 inhibitörü sınıfında, oral kullanılan ve beyin penetrasyonu yüksek bir küçük moleküldür. Cerrahi sonrası IDH1/IDH2-mutant WHO derece 2 astrositom veya oligodendrogliom tanılı (≥12 yaş) hastalarda kullanımı onaylanmıştır (1,2). Bir doz atlanırsa, planlanan uygulama zamanından itibaren 6 saat içinde mümkün olan en kısa sürede alınmalıdır. Eğer doz, planlanan saatten itibaren 6 saatten daha uzun süre gecikmişse, atlanan doz alınmamalı ve bir sonraki doz planlanan zamanda uygulanmalıdır. Eğer alınan doz sonrasında kusma meydana gelirse, ek bir doz alınmamalı ve bir sonraki planlanan doz zamanı beklenmelidir. Önemli ilaç etkileşimleri mevcuttur; bu nedenle doz ve/veya uygulama sıklığında ayarlama yapılması ya da birlikte kullanımın kaçınılması gerekebilir. Vorasidenib için önerilen standart başlangıç dozu günde bir kez 40 mg'dır. Toksisite gelişmesi durumunda ilk doz azaltımı günde bir kez 20 mg'a, ikinci doz azaltımı ise günde bir kez 10 mg'a düşürülerek yapılmalıdır. 10 mg günlük doz tolere edilemezse kalıcı olarak kesilmelidir.

Direnç Mekanizmaları ve Biyolojik Sınırlılıklar

Vorasidenib ile tedavi sırasında zaman içinde kazanılmış direnç gelişimi gözlenebilmektedir. Direnç mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, çeşitli biyolojik süreçlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Bunlar arasında IDH mutasyonunun sekonder genetik değişiklikler ile kaybı, alternatif metabolik yolakların aktivasyonu ve tümör içi klonal heterojenite öne çıkmaktadır. Özellikle tümör hücre popülasyonları arasındaki moleküler farklılıklar, tedaviye heterojen yanıt gelişmesine neden olabilir (3,4) Bunun yanı sıra, 2-hidroksiglutarat (2-HG) düzeylerinde belirgin azalma sağlanmasına rağmen bazı hastalarda klinik progresyon gözlenmesi, tümör biyolojisinin yalnızca IDH mutasyonuna bağlı olmadığını ve ek epigenetik ve metabolik mekanizmaların da hastalık progresyonunda rol oynadığını düşündürmektedir. Ayrıca tümör mikroçevresi ve immün yanıtın baskılanması gibi faktörlerin de tedavi direncine katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir (5,6).

Farmakokinetik ve Farmakodinamik Özellikler

Vorasidenib, oral yolla kullanılan ve santral sinir sistemine yüksek penetrasyon gösteren bir küçük molekül inhibitörüdür. İlacın lipofilik yapısı ve düşük molekül ağırlığı, kan-beyin bariyerini etkin şekilde geçmesini sağlar. Bu özellik, özellikle diffüz düşük dereceli gliomlar gibi santral sinir sistemi yerleşimli tümörlerde tedavi etkinliği açısından kritik öneme sahiptir. Vorasidenibin farmakokinetik profili, günde tek doz kullanım için uygundur. Metabolizması karaciğerde gerçekleşir ve CYP3A4 ile ilişkilidir (2,7).

ETKİ MEKANİZMASI

Astrositomlar ve oligodendrogliomlar, başta izositrata bağımlı dehidrogenaz (IDH) genlerinde sık görülen mutasyonlar ve 1p/19q kodelesyonu olmak üzere, çe-

[1] Uzm. Dr., Şırnak Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, esmayetim91@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-9144-930X

DOI: 10.37609/akya.4435.c21719

2 toksisitelerde ise iyileşme sonrası tedavi azaltılmış dozda sürdürülmelidir. Grade 3 transaminaz yükselmelerinde (AST veya ALT >5–20×ULN, total bilirubin ≤2×ULN) vorasidenib tedavisi geçici olarak kesilmeli; ≤28 gün içinde düzelme sağlanması durumunda azaltılmış dozda yeniden başlanmalı, ≤28 gün içinde düzelme sağlanamazsa tedavi kalıcı olarak sonlandırılmalıdır. Grade 3 toksisitenin tekrarlaması halinde vorasidenib kalıcı olarak kesilmelidir. AST veya ALT düzeylerinin >3–20×ULN olduğu ve eş zamanlı total bilirubin düzeyinin >2×ULN olduğu Grade 2–3 hepatotoksisite durumlarında, ilk gelişimde tedavi geçici olarak kesilmeli ve düzelme sonrası azaltılmış dozda yeniden başlanmalı; tekrarlayan durumlarda ise tedavi kalıcı olarak sonlandırılmalıdır. Grade 4 transaminaz yükselmelerinde (AST veya ALT >20×ULN) vorasidenib tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir

Hepatotoksisite dışındaki genel advers reaksiyonlarda doz modifikasyonu; Grade 3 toksisite geliştiğinde, ilk ortaya çıkışta vorasidenib tedavisi, toksisite Grade ≤1 düzeyine veya başlangıç değerlerine gerileyene kadar geçici olarak kesilmeli; ardından tedavi azaltılmış dozda yeniden başlanmalıdır. Grade 3 toksisitenin tekrarlaması durumunda vorasidenib tedavisi kalıcı olarak sonlandırılmalıdır. Grade 4 toksisite gelişmesi halinde ise vorasidenib tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir.

Böbrek yetmezliğinde üretici firma etiketinde spesifik bir doz ayarlaması önerilmemektedir. Bununla birlikte, ilacın idrar yoluyla atılımının sınırlı olması nedeniyle doz ayarlama gereksiniminin düşük olduğu düşünülmektedir (2).

KAYNAKLAR

1. Mellinghoff IK, van den Bent M, Blumenthal DT, Touat M, Peters KB, Clarke JL, et al. *Vorasidenib in IDH1- or IDH2-mutant low-grade glioma.* N Engl J Med. 2023;389(7):589–601.
2. U.S. Food and Drug Administration (FDA). *VORANIGO (vorasidenib) Prescribing Information.* Revised 2025.
3. Intlekofer AM, Shih AH, Wang B, Nazir A, Rustenburg AS, Albanese SK, et al. Isoform switching as a mechanism of acquired resistance to mutant isocitrate dehydrogenase inhibition. *Cancer Discov*. 2018;8(12):1540–1547.
4. Nicholson, J. G., & Fine, H. A. (2021). Diffuse glioma heterogeneity and its therapeutic implications. *Cancer Discovery, 11*(3), 575–590.5. Waitkus MS, Diplas BH, Yan H. Biological role of IDH mutations in cancer. Cancer Cell. 2018;34(2):186–195.
6. Bunse L, Pusch S, Bunse T, Sahm F, Sanghvi K, Friedrich M, et al. Suppression of antitumor immunity by mutant IDH1. *Nature*. 2018;555(7699):739–743.
7. Mellinghoff IK, Lu M, Wen PY, et al. *Vorasidenib and ivosidenib in IDH1-mutant low-grade glioma: a randomized, perioperative phase 1 trial.* Nat Med. 2023;29(3):615–622.
8. Mellinghoff IK, Ellingson BM, Touat M, Maher E, de la Fuente MI, Holdhoff M, et al. Ivosidenib and vorasidenib in IDH1-mutant glioma: a phase I, open-label, multicenter study. J Clin Oncol. 2021;39(15):1652–1663.
9. Mellinghoff IK, Ellingson BM, Touat M, Maher EA, de la Fuente MI, Holdhoff M, et al. Vorasidenib, a dual inhibitor of mutant IDH1/2, in recurrent or progressive glioma: results of a first-in-human phase I trial. Clin Cancer Res. 2021;27(16):4491–4499.
10. ClinicalTrials.gov. Study of vorasidenib in combination with temozolomide in recurrent or progressive IDH-mutant glioma (NCT06478212). Updated 2025.

OLUTASİDENİB

Selin CEBECİ [1]

MOLEKÜL

Olutasidenib yüksek oranda etkili, oral uygulanan, kan-beyin bariyerini geçen mutant izositrat dehidrogenaz-1 (mIDH-1)'in selektif inhibitörüdür (1). Yüz elli miligramlık formları bulunur. Maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşması median 4 saattir (2-24 saat) (2). Yemeklerden 1 saat önce veya 2 saat sonra alınması önerilir. Karaciğerde metabolize edilip, %75'i feçes yoluyla, %17'si ise idrar yoluyla atılır (3).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından grade 2-3 gliomlarda IDH mutasyonu %80, grade 4 glioblastomlarda (GBM) %5-7 ve sekonder GBM'lerde %73 oranında pozitif bulunduğu raporlanmıştır (4,5). Gliomlarda mIDH'a yönelik olan tedavilerde en büyük sorun ilacın kan beyin bariyerini geçip beyne penetre edebilme yeteneğinin sınırlı olmasıdır. Olutasidenibin santral sinir sistemine penetrasyonu oldukça yüksektir. IDH mutasyonunun önemli olduğu diğer bir tümör tipi ise akut miyeloid lösemidir (AML) ve %7-14 oranında görülür (6). Birinci sıra tedavide hastanın performans durumu uygunsa sitarabin ve antrasiklin bazlı yoğunlaştırılmış kemoterapi, düşük doz sitarabin ve hipometile edici ajanlar venetoklaks ile kombine olarak düşük performans skorlu hastalarda kullanılabilir. Bu tedavilerle remisyona girmeyen relaps/refrakter AML'lerde tarihsel olarak IDH-1 mutasyonun olması kötü prognozla ilişkilendirilirken; ancak günümüzde mIDH-1'a yönelik tedavilerin geliştirilmesiyle klinik sonuçlarda belirgin iyileşmeler sağlanmıştır.

Food and Drug Administration (FDA) tarafından 1 Aralık 2022 tarihinde IDH-1 mutant tümörlerde kullanımı için onay almıştır.

Etki Mekanizması: Kanser hücrelerinde meydana gelen IDH-1 ve 2 mutasyonları histon proteinlerinde ve DNA'da normal olmayan hipermetilasyonlara yol açarak normal hücre farklılaşmasını süprese eder (7). IDH-1, izositratı alfa-ketoglutarata dönüştür, bu enzimde meydana gelen mutasyonlar sonucunda hücre içinde tümör gelişimine neden olan 2-hidroksiglutarat birikimi olur (8). mIDH-1'in, düşük ve yüksek gradeli gliom, kondrosarkom, intrahepatik kolanjiokarsinom, miyelodisplastik sendrom (MDS) ve AML ile ilişkisi gösterilmiştir (9–12). mIDH-1'in inhibe edilmesiyle 2-hidroksiglutarat düzeyleri azalır ve prolifere olan kanser hücrelerinin farklılaşması indüklenir.

Klinik Araştırmalar: Olutasidenib ile Faz-3 herhangi bir klinik araştırma bulunmamaktadır. mIDH-1 AML ve MDS hastalarında güvenlik, farmokolojik profil ve olutasidenibin monoterapi ve azasitidin ile kombinasyon terapilerinin klinik aktivitesini araştıran Faz 1 ve 2 çalışmaları bulunmaktadır (6).

Study 2102-HEM-101 (NCT02719574): mIDH-1 relaps/refrakter AML'de olutasidenibin 150 mg 2x1 kullanıldığı Faz 1-2, açık etiketli, 153 hastanın dahil edildiği, çok merkezli bir çalışma olup primer sonlanım noktası araştırmacı tarafından belirlenen tam remisyon ve kısmi hematolojik yanıtla birlikte olan tam remisyondur. Veri kesim tarihinde hastaların %14'ü tedaviye devam etmekteyken, %86'sında tedavi sonlandırılmıştır (%41'inde progresyon, %17'sinde yan etki, %10'unda kök hücre nakli ve %9'unda ölüm nedeniyle). Tam remisyon hastaların %32'sinde görüldü. Tam remisyon veya kısmi hematolojik yanıtla birlikte

[1] Uzm. Dr., İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, sellcebeci@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1758-2321

DOI: 10.37609/akya.4435.c21720

olan tam remisyon ise hastaların %35'inde görüldü. Objektif yanıt oranı %48 idi. Median overall survival (OS) 11.6 ay (%95 CI, 8.9-15.5), tam remisyon veya kısmi hematolojik yanıtla birlikte olan tam remisyon görülen hastalarda median OS'ye ulaşılamadı. Yanıt elde edilemeyen hastalarda ise median OS 4 ay (%95 CI, 3.2-5.8). Beş yıllık analizle yüksek yanıt oranları, uzun yanıt süreleri ve tutarlı sağkalım sonuçları ile olutasidenib relaps/refrakter AML'de uzun dönemde etkinliğini ve güvenliliğini ortaya koymuştur (13).

Diğer bir Faz 1b/2 klinik araştırma ise mIDH-1 relaps olan veya standart tedavi altında progrese ölçülebilir lezyonu olan gliomları içermektedir. Olutasidenib standart doz 150 mg 2x1 uygulanmaktadır. Çalışmaya dahil edilen hastaların %58'i DSÖ sınıflamasına göre grade 3, %27'si ise grade 4'tür ve %42'si mIDH-1 anaplastik astrositom, %27'si ise GBM'dir. Primer sonlanım noktası Faz 1 kısmında doz kısıtlayıcı toksisite ve güvenlik olup Faz 2 kısmında ise objektif yanıt oranıdır. Çalışmaya dahil edilen 26 hasta median 15.1 (7.3-19.4) ay izlendi ve doz kısıtlayıcı toksisite gözlenmedi. Yanıt değerlendirmesi yapılabilen hastalarda hastalık kontrol oranı %48'dir. Kısmi yanıtlı %8, %32 hastada ise stabil yanıt elde edildi. Rekürren/relaps gliomlarda olutasidenib monoterapi ile 12 aylık progression free survival (PFS) oranları %20.8 (%7.6-38.5), median PFS ise 1.9 aydır (%95 CI 1.8-4.6). 12 aylık OS oranları %67.9 (%45.7-82.6), median OS ise 17.2 aydır (%95 CI 11.5-ulaşılamadı) (1).

Yan Etki: En sık görülen yan etkiler bulantı, konstipasyon, hemoglobin düşüşü, lökositoz, pireksi, halsizlik, febril nötropeni, hipokalemi, diyare, trombositopeni, dispne ve astenidir. mIDH-1 AML hastalarında olutasidenib kullanımı ile diferansiyasyon sendromu hastaların %21'inde görüldü. Grade 3 %8 oranında, grade 5 ise yalnızca bir hastada görüldü. Diferansiyasyon sendromu genelde ilk 2 siklusta gözlenir ve gelişme süresi median 17.5 gündür (6). Grade 3 ve 4 tedavi ilişkili yan etkiler anemi, lökositoz, nötropeni, hepatotoksite ve trombositopenidir. Hepatotoksisite AML hastalarının %23'ünde görüldü, %13'ü grade 3-4 olup %3'ünde ise hepatotoksite nedeniyle tedavi kesildi. Median hepatotoksisite gelişme süresi 32 gündür (13). Gliom tanılı hastaların %12'sinde grade 3, %4'ünde ise grade 4 olutasidenib ilişkili transaminaz yüksekliği gözlendi (1).

Yan Etki Yönetimi: Özel ilgi gerektiren yan etki yönetimi diferansiyasyon sendromu ve hepatit tablosudur. Diferansiyasyon sendromu gelişen hastalarda intravenöz (iv) veya oral deksametazon tercih edilmelidir. Diğer destek amaçlı kullanabilecek ilaçlar hidroksiüre, furosemid, iv metilprednizolon, oral merkaptopürin ve iv antibiyotiklerdir (6). Grade 4 akut hepatit gelişen hastada ilaç kesilir ve destek tedaviyle hasta gözlemlenir. Grade 3-4 hepatotoksite gelişen hastalarda ilaca ara vermek, doz düşürmek ve tedaviyi kesmek gerekebilir. Çalışmalarda hepatotoksite gelişen hastaların hiçbirinde Hy's law kriterleri karşılanmamış olup hiçbirinde karaciğer yetmezliği gözlenmemiştir (6).

Kısaltmalar:
AML: Akut miyeloid lösemi
DSÖ: Dünya sağlık örgütü
FDA: Food and Drug Administration
GBM: Glioblastoma multiforme
İV: İntravenöz
MDS: Miyelodisplastik sendrom
mIDH-1: Mutant izositrat dehidrogenaz-1
OS: Overall Survival
PFS: Progression free survival

KAYNAKLAR

1. de la Fuente MI, Colman H, Rosenthal M, et al. Olutasidenib (FT-2102) in patients with relapsed or refractory IDH1-mutant glioma: A multicenter, open-label, phase Ib/II trial. Neuro Oncol 2023;25:146–56. https://doi.org/10.1093/NEUONC/NOAC139.
2. Cortes JE. Olutasidenib: a novel mutant IDH1 inhibitor for the treatment of relapsed or refractory acute myeloid leukemia. Expert Rev Hematol 2024;17:211–21. https://doi.org/10.1080/17474086.2024.2354486.
3. Roloff GW, Odenike O, Bajel A, et al. Contemporary Approach to Acute Myeloid Leukemia Therapy in 2022. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2022;42:1. https://doi.org/10.1200/EDBK_349605.
4. Bready D, Placantonakis DG. Molecular Pathogenesis of Low-Grade Glioma. Neurosurg Clin N Am 2019;30:17–25. https://doi.org/10.1016/J.NEC.2018.08.011.
5. Huang J, Yu J, Tu L, et al. Isocitrate dehydrogenase mutations in glioma: From basic discovery to therapeutics development. Front Oncol 2019;9:458937. https://doi.org/10.3389/FONC.2019.00506/TEXT.
6. de Botton S, Fenaux P, Yee K, et al. Olutasidenib (FT-2102) induces durable complete remissions in patients with relapsed or refractory IDH1-mutated AML. Blood Adv 2023;7:3117–27. https://doi.org/10.1182/BLOODADVANCES.2022009411.
7. Caravella JA, Lin J, Diebold RB, et al. Structure-Based Design and Identification of FT-2102 (Olutasidenib), a Potent Mutant-Selective IDH1 Inhibitor. J Med Chem 2020;63:1612–23.

https://doi.org/10.1021/ACS.JMEDCHEM.9B01423/SUPPL_FILE/JM9B01423_SI_003.CSV.

8. Dang L, White DW, Gross S, et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. Nature 2009 462:7274 2009;462:739–44. https://doi.org/10.1038/nature08617.
9. Borger DR, Tanabe KK, Fan KC, et al. Frequent Mutation of Isocitrate Dehydrogenase (IDH)1 and IDH2 in Cholangiocarcinoma Identified Through Broad-Based Tumor Genotyping. Oncologist 2012;17:72–9. https://doi.org/10.1634/THEONCOLOGIST.2011-0386.
10. Amary MF, Bacsi K, Maggiani F, et al. IDH1 and IDH2 mutations are frequent events in central chondrosarcoma and central and periosteal chondromas but not in other mesenchymal tumours. Journal of Pathology 2011;224:334–43. https://doi.org/10.1002/PATH.2913.
11. Yan H, Parsons DW, Jin G, et al. IDH1 and IDH2 Mutations in Gliomas. New England Journal of Medicine 2009;360:765–73. https://doi.org/10.1056/NEJMOA0808710;JOURNAL:JOURNAL:NEJMS.
12. Ward PS, Patel J, Wise DR, et al. The Common Feature of Leukemia-Associated IDH1 and IDH2 Mutations Is a Neomorphic Enzyme Activity Converting α-Ketoglutarate to 2-Hydroxyglutarate. Cancer Cell 2010;17:225–34. https://doi.org/10.1016/J.CCR.2010.01.020.
13. Cortes J, Curti A, Fenaux P, et al. Olutasidenib for mutated IDH1 acute myeloid leukemia: final five-year results from the phase 2 pivotal cohort. J Hematol Oncol 2025;18:102. https://doi.org/10.1186/S13045-025-01751-W.

RİBOSİKLİB

İvo GÖKMEN [1]

GİRİŞ

Hormon reseptör pozitif / HER2 negatif meme kanseri çoğu hastada hızlı progresyonla değil, zaman içinde gelişen proliferatif aktivite ve tedavi direnci ile ilerler. Bu nedenle güncel tedavi yaklaşımı yalnızca tümör yükünü azaltmayı değil, hastalığın biyolojik hızını kontrol etmeyi hedefler. Hücre döngüsünü düzenleyen CDK4/6 ekseninin hedeflenmesi bu değişimin temelini oluşturmuştur.Ribosiklib bu yaklaşımın klinik uygulamadaki örneklerinden biridir. Tedavinin amacı erken tümör küçülmesi elde etmekten çok uzun süreli hastalık kontrolü sağlamak ve kemoterapi gereksinimini geciktirmektir. Bu bölümde ribosiklibin moleküler özellikleri, klinik gelişim süreci, güvenlilik profili ve pratikteki tedavi yeri birlikte ele alınacaktır.

MOLEKÜL TANIMI VE FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

Ribosiklib (INN: ***Ribociclib***; ticari adları ***Kisqali***® ve bazı ülkelerde ***Valamor***®), Novartis tarafından geliştirilen, seçici ve geri dönüşümlü bir **siklin-bağımlı** kinaz 4 ve 6 (CDK4/6) inhibitörüdür (1, 2). Molekül, pirazolo[1,5-a]pirimidin türevi bir küçük molekül olup CDK4/6 kompleksine yüksek özgüllük, CDK1/2 gibi diğer kinazlara ise minimal etki gösterir (3). Bu özellik, ribosiklib'in CDK4/6 inhibitörleri içinde en belirgin seçiciliğe sahip ajanlardan biri olmasını sağlamıştır. Kimyasal olarak $C_{23}H_{30}N_8O$ formülüne ve 434,55 g/mol molekül ağırlığına sahip olan ribosiklib, kristalize, lipofilik bir bileşiktir. Klinik kullanımda genellikle ribosiklib süksinat formunda, 200 mg'lık film kaplı tabletler hâlinde bulunur. Kimyasal stabilitesi yüksektir ve ışık/nemden korunduğunda uzun süre kararlılığını sürdürür (4). Farmakokinetik olarak ribosiklib, oral yolla iyi emilen, öngörülebilir bir sistemik maruziyet gösteren ve doğrusal kinetik özellik sergileyen bir ajandır (1-5). Emilim sonrası 1–4 saat içinde maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Biyoyararlanımı yaklaşık %65, plazma proteinlerine bağlanma oranı %70–80 civarındadır. Ortalama yarı ömrü 32 saat olup, günlük tek doz kullanım farmakokinetik açıdan yeterlidir. Metabolizması başlıca karaciğerde CYP3A4/5 enzimleri aracılığıyla gerçekleşir; N-demetil ve hidroksillenmiş türevleri başlıca metabolitlerdir (1-5). Atılımı ağırlıklı olarak hepatik yolla olur; metabolitlerin çoğu feçesle (%70), bir kısmı ise idrarla (%20–25) uzaklaştırılır. Ribosiklib'in farmakogenetik varyasyonlardan (özellikle CYP3A5 polimorfizmleri) anlamlı düzeyde etkilenmediği gösterilmiştir (5). Temel fizikokimyasal ve farmakokinetik parametreler Tablo 1'de özetlenmiştir.

ETKİ MEKANİZMASI

Ribosiklib (LEE011), hücre döngüsünün G_1–S faz geçişini düzenleyen siklin D–CDK4/6–retinoblastoma (Rb)–E2F eksenini hedefleyen, ATP-kompetitif, seçici ve geri dönüşümlü bir kinaz inhibitörüdür (6, 7). Mitogenik sinyaller — özellikle östrojen reseptörü, PI3K/AKT/mTOR ve MAPK yolları — siklin

[1] Doç. Dr., Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD., ivo_georgiev1@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-0382-5396

DOI: 10.37609/akya.4435.c21721

hedefleyen temel sistemik yaklaşımdır. Ribosiklib ile amaç hızlı sitoredüksiyon değil proliferatif sürücünün baskılanmasıdır. Bu nedenle klinik yarar erken radyolojik yanıtla değil, progresyona kadar geçen sürenin ve kemoterapisiz dönemin uzamasıyla değerlendirilmelidir (6,7).

Metastatik hastalıkta başlangıç yaklaşımı

Tedavi seçiminde belirleyici unsur metastazın anatomik yeri değil oluşturduğu fizyolojik tehdittir. Organ metastazı tek başına kemoterapi gerektirmez. Visseral kriz; organ fonksiyonunu kısa sürede bozabilecek klinik kötüleşme ile karakterizedir ve bu tabloda amaç biyolojik kontrol değil hızlı sitoredüksiyondur. Bu nedenle başlangıç tedavisi sitotoksik kemoterapi olmalıdır. Bunun dışındaki durumlarda hastalık endokrin duyarlı kabul edilir ve CDK4/6 temelli tedavi tercih edilir. Klinik pratikte kombinasyon seçimi nüks zamanlamasına göre yapılır:

- **De-novo metastatik veya geç relaps:** aromataz inhibitörü ile kombinasyon
- **Adjuvan tedavi altında veya erken relaps:** reseptör bağımlılığının kısmen kırıldığı kabul edilerek fulvestrant temelli kombinasyon
- **Premenopozal hasta:** over baskılama eklenmesi gerekir

CDK4/6 blokajı ile hücre döngüsünün G1 fazında durdurulması ve senesens gelişimi, tümörün proliferatif kapasitesini azaltır ve agresif biyolojik faza geçişi geciktirir (9,10). Bu nedenle stabil hastalık çoğu zaman tedavi başarısızlığı değil beklenen biyolojik etkidir. Klinik yarar tümör küçülmesinden çok zaman kazanımı şeklinde ortaya çıkar (18).

Progresyonun klinik yorumu: CDK4/6 tedavisi sonrası progresyon tek tip değildir. Yavaş ilerleyen hastalık devam eden endokrin bağımlılığı, ani visseral kötüleşme ise alternatif proliferatif yolak aktivasyonunu düşündürür. Bu nedenle progresyon tedavi başarısızlığı değil biyolojik evre değişimi olarak değerlendirilir ve sonraki tedavi seçimi bu ayrım üzerine kurulur (8).

Erken evre hastalık: Adjuvan kullanımda ribosiklib'in amacı mevcut makroskopik hastalığı tedavi etmekten çok mikrometastatik proliferasyonu baskılamaktır. Rekürrens riskinde sağlanan azalma tüm risk gruplarında eşit değildir; biyolojik olarak proliferatif tümörlerde mutlak kazanç daha belirgindir. Bu nedenle karar patolojik evreden çok tümör kinetiğine dayanmalıdır (19).

Ribosiklib ile elde edilen klinik kazanım tümör kitlesinin küçültülmesinden çok hastalığın biyolojik hızının azaltılmasıdır. CDK4/6 inhibisyonu, hormon reseptör pozitif meme kanserini kemoterapi gerektiren proliferatif fazdan uzun süre kontrol edilebilir kronik faza taşımayı hedefler. Bu nedenle tedavi başarısı erken yanıt oranı ile değil kemoterapiye kadar geçen sürenin uzaması ile tanımlanmalıdır. Visseral kriz dışındaki tabloda ribosiklib temelli tedavi sitotoksik tedaviye alternatif değil, onun ertelenmesini sağlayan bir biyolojik kontrol stratejisidir. Erken evrede ise amaç görünür hastalığı küçültmekten çok klinik olarak saptanamayan proliferasyonu baskılamaktır. Böylece ribosiklib kullanımı tek bir tedavi basamağı değil, hastalık seyrini zaman içinde yeniden şekillendiren bir tedavi yaklaşımı olarak değerlendirilmelidir.

Çıkar Çatışması Beyanı

Yazar bu bölümle ilişkili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemektedir.

KAYNAKLAR

1. Novartis Pharmaceuticals Corporation. KISQALI® (ribociclib) Highlights of Prescribing Information. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2024. Available from: https://www.novartis.com/us-en/sites/novartis_us/files/kisqali.pdf.
2. European Medicines Agency (EMA). KISQALI (ribociclib) European Public Assessment Report (EPAR). London: EMA; 2017. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kisqali-epar-public-assessment-report_en.pdf.
3. Groenland SL, Martínez-Chávez A, van Dongen MGJ, Beijnen JH, Schinkel AH, Huitema ADR, et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Cyclin-Dependent Kinase 4 and 6 Inhibitors Palbociclib, Ribociclib, and Abemaciclib. Clin Pharmacokinet. 2020;59(12):1501-20.
4. Sartaj A, Annu, Biswas L, Verma AK, Sahoo PK, Baboota S, et al. Ribociclib Nanostructured Lipid Carrier Aimed for Breast Cancer: Formulation Optimization, Attenuating In Vitro Specification, and In Vivo Scrutinization. Biomed Res Int. 2022;2022:6009309.
5. Schlam I, Smith DM, Peer C, Sissung T, Schmidt KT, Tan M, et al. Pharmacokinetics and pharmacogenomics of ribociclib in black patients with metastatic breast cancer the LEANORA study. NPJ Breast Cancer. 2024;10(1):84.
6. Tripathy D, Bardia A, Sellers WR. Ribociclib (LEE011): Mechanism of Action and Clinical Impact of This Selective Cyc-

lin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor in Various Solid Tumors. Clin Cancer Res. 2017;23(13):3251-62.
7. Braal CL, Jongbloed EM, Wilting SM, Mathijssen RHJ, Koolen SLW, Jager A. Inhibiting CDK4/6 in Breast Cancer with Palbociclib, Ribociclib, and Abemaciclib: Similarities and Differences. Drugs. 2021;81(3):317-31.
8. McCartney A, Migliaccio I, Bonechi M, Biagioni C, Romagnoli D, De Luca F, et al. Mechanisms of Resistance to CDK4/6 Inhibitors: Potential Implications and Biomarkers for Clinical Practice. Front Oncol. 2019;9:666.
9. Klein ME, Kovatcheva M, Davis LE, Tap WD, Koff A. CDK4/6 Inhibitors: The Mechanism of Action May Not Be as Simple as Once Thought. Cancer Cell. 2018;34(1):9-20.
10. Goel S, DeCristo MJ, Watt AC, BrinJones H, Sceneay J, Li BB, et al. CDK4/6 inhibition triggers anti-tumour immunity. Nature. 2017;548(7668):471-5.
11. Deng J, Wang ES, Jenkins RW, Li S, Dries R, Yates K, et al. CDK4/6 Inhibition Augments Antitumor Immunity by Enhancing T-cell Activation. Cancer Discov. 2018;8(2):216-33.
12. Kim S, Tiedt R, Loo A, Horn T, Delach S, Kovats S, et al. The potent and selective cyclin-dependent kinases 4 and 6 inhibitor ribociclib (LEE011) is a versatile combination partner in preclinical cancer models. Oncotarget. 2018;9(81):35226-40.
13. Wong CH, Ma BBY, Hui CWC, Lo KW, Hui EP, Chan ATC. Preclinical evaluation of ribociclib and its synergistic effect in combination with alpelisib in non-keratinizing nasopharyngeal carcinoma. Sci Rep. 2018;8(1):8010.
14. James AD, Schiller H, Marvalin C, Jin Y, Borell H, Roffel AF, et al. An integrated assessment of the ADME properties of the CDK4/6 Inhibitor ribociclib utilizing preclinical in vitro, in vivo, and human ADME data. Pharmacol Res Perspect. 2020;8(3):e00599.
15. Infante JR, Cassier PA, Gerecitano JF, Witteveen PO, Chugh R, Ribrag V, et al. A Phase I Study of the Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor Ribociclib (LEE011) in Patients with Advanced Solid Tumors and Lymphomas. Clin Cancer Res. 2016;22(23):5696-705.
16. Yap YS, Ito Y, Bornstein O, Samant T, Liu X, Chiu J, et al. Phase Ib study of ribociclib (RIB) plus letrozole (LET) in a subset of Asian patients with hormone receptor–positive, human epidermal growth factor receptor 2–negative advanced breast cancer (MONALEESASIA). Ann Oncol. 2017;28(Suppl 10):94O.
17. Colon-Otero G, Zanfagnin V, Hou X, Foster NR, Asmus EJ, Wahner Hendrickson A, et al. Phase II trial of ribociclib and letrozole in patients with relapsed oestrogen receptor-positive ovarian or endometrial cancers. ESMO Open. 2020;5(5):e000926.
18. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. Ann Oncol. 2018;29(7):1541-7.
19. Slamon D, Lipatov O, Nowecki Z, McAndrew N, Kukielka-Budny B, Stroyakovskiy D, et al. Ribociclib plus Endocrine Therapy in Early Breast Cancer. N Engl J Med. 2024;390(12):1080-91.
20. Stanciu IM, Parosanu AI, Nitipir C. An Overview of the Safety Profile and Clinical Impact of CDK4/6 Inhibitors in Breast Cancer-A Systematic Review of Randomized Phase II and III Clinical Trials. Biomolecules. 2023;13(9).
21. Spring LM, Zangardi ML, Moy B, Bardia A. Clinical Management of Potential Toxicities and Drug Interactions Related to Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors in Breast Cancer: Practical Considerations and Recommendations. Oncologist. 2017;22(9):1039-48.
22. Yasin AI, Uluganyan M, Isleyen ZS, Topcu A, Shbair AT, Simsek M, et al. Cardiac safety of ribociclib evaluated with 24-hour rhythm Holter electrocardiogram. Support Care Cancer. 2024;32(8):492.
23. Murad B, Reis PCA, Deberaldini Marinho A, Marin Comini AC, Pinheiro Xavier D, Mella Soares Pessoa B, et al. QTc prolongation across CDK4/6 inhibitors: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. JNCI Cancer Spectr. 2024;8(5).
24. Shohdy KS, Lasheen S, Kassem L, Abdel-Rahman O. Gastrointestinal adverse effects of cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. Ther Adv Drug Saf. 2017;8(11):337-47.
25. Sollena P, Vasiliki N, Kotteas E, Stratigos AJ, Fattore D, Orlandi A, et al. Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors and Dermatologic Adverse Events: Results from the EADV Task Force "Dermatology for Cancer Patients" International Study. Cancers (Basel). 2023;15(14).
26. Bas O, Erul E, Guven DC, Aksoy S. Infectious complications of cyclin-dependent kinases 4 and 6 inhibitors in patients with hormone-receptor-positive metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Support Care Cancer. 2022;30(11):9071-8.
27. Thill M, Schmidt M. Management of adverse events during cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitor-based treatment in breast cancer. Ther Adv Med Oncol. 2018;10:1758835918793326.
28. Drugs.com. Ribociclib dosage guide + max dose, adjustments [Internet]. Drugs.com; 2024 Dec 23 [cited 2026 Feb 15]. Available from: https://www.drugs.com/dosage/ribociclib.html.
29. American Society of Health-System Pharmacists. Ribociclib succinate monograph for professionals [Internet]. Drugs.com; 2025 Feb 10 [cited 2026 Feb 15]. Available from: https://www.drugs.com/monograph/ribociclib-succinate.html.
30. Burris HA, Chan A, Bardia A, Thaddeus Beck J, Sohn J, Neven P, et al. Safety and impact of dose reductions on efficacy in the randomised MONALEESA-2, -3 and -7 trials in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. Br J Cancer. 2021;125(5):679-86.
31. Barroso T, Costa L, Gonçalves L, Patel V, Araújo J, Pinho I, et al. CDK4/6 Inhibitors-Induced Macrocytosis Is Not Associated with Hemolysis and Does Not Impact Hemoglobin Homeostasis. Cancers (Basel). 2025;17(9).
32. İlhan N, Baş S, Alkan O, Doğan A, Majidova N, Tunç MA, et al. Management of hepatotoxicity associated with CDK4/6 inhibitors and rechallenge strategies in metastatic hormone-positive, HER2-NEGATIVE BREAST CANCER. J Cancer Res Clin Oncol. 2025;151(10):270.
33. Waddell JA, Solimando DA, Jr. Drug Monographs: Avelumab and Ribociclib. Hosp Pharm. 2017;52(7):459-63.
34. Shahbar A. Cardiovascular safety of CDK4/6 inhibitors in advance breast cancer: Assessing risks of QTc prolongation and thrombosis. J Oncol Pharm Pract. 2025:10781552251368239.
35. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2016;375(20):1925-36.

ABEMASİKLİB

Dila Elifsu YÜKSEKLİ [1]

MOLEKÜL

Abemasiklib, siklin bağımlı kinaz (CDK) 4 ve 6'yı hedefleyen oral bir ajandır, hormon reseptörü (HR) pozitif/HER2 negatif metastatik meme kanserinde ve yüksek riskli erken evre meme kanserinde adjuvan tedavi olarak kullanılmaktadır. CDK4/6 inhibitörleri, G1-S kontrol noktasında hücre döngüsünü durdurarak antitümöral etki gösterir.

Abemasiklibin farmakokinetik özellikleri, klinik kullanım şeklini belirleyen temel unsurlardandır. Yaklaşık 18 saatlik yarı ömrü nedeniyle ilaç günde iki kez uygulanır ve tedavi arası verilmeden sürekli dozlama ile kullanılır. Bu sürekli dozlama yaklaşımı, abemasiklibi aralıklı uygulanan diğer CDK4/6 inhibitörlerinden klinik pratikte ayıran önemli bir özelliktir (1).

ETKİ MEKANİZMASI

Sağlıklı hücrelerde G1'den S fazına geçiş, Retinoblastom (Rb) proteininin siklin D ve CDK4/6 kompleksi tarafından fosforilasyonu ile düzenlenir. Fosforillenmemiş Rb, E2F transkripsiyon faktörlerini bağlayarak hücre döngüsünün ilerlemesini engeller; fosforillendiğinde ise E2F serbest kalır ve hücre döngüsü S fazına ilerler (2).

HR pozitif meme kanserinde hücre döngüsündeki bu regülasyon mekanizması bozulur. Östrojen reseptör (ER) sinyali üzerinden siklin D ekspresyonu artar, siklin D1 amplifikasyonları sık görülür ve bunun sonucunda CDK4 aktivitesi belirgin olarak yükselir (3). Bu durum Rb'nin sürekli fosforile halde kalmasına, hücre döngüsünün fizyolojik kontrolünü ortadan kalkmasına ve tümör hücre proliferasyonunun artmasına yol açar. CDK4 aktivasyonunun bu merkezi rolü, ER bağımlı proliferasyonun sürdürülmesi ve endokrin tedavi direncinin biyolojik temellerinin anlaşılmasında önemli bir mekanizma olarak kabul edilmektedir.

Abemasiklib siklin D–CDK4/6 kompleksini inhibe ederek Rb'nin fosforilasyonunu engeller, böylece E2F aracılı transkripsiyon baskılanır ve hücre döngüsü G1 fazında durur. Abemasiklibin göreceli CDK4 selektivitesinin, CDK6'nın hematopoetik hücrelerdeki rolü nedeniyle, diğer CDK4/6 inhibitörlerine kıyasla daha düşük nötropeni sıklığına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (4,5).

Endokrin tedavilerle östrojen reseptörü aracılı proliferatif sinyalin baskılanması ve CDK4/6 inhibisyonu ile hücre döngüsünün durdurulması, tümör hücre proliferasyonunun iki farklı basamakta hedeflenmesini sağlar. Bu durum, abemasiklibin klinikte endokrin tedavilerle birlikte kullanılmasının biyolojik temelini açıklar.

[1] Uzm. Dr., Istanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, dila.yuksekli@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-8788-8222

DOI: 10.37609/akya.4435.c21722

ortaya koymaktadır. Akciğer metastazı veya torasik radyoterapi öyküsü bulunan hastalarda riskin artabileceğine dair bulgular mevcuttur. Mutlak insidans düşük olmakla birlikte, potansiyel olarak ciddi sonuçlar doğurabilmesi nedeniyle dikkatli klinik izlem gerektiren bir toksisite olarak değerlendirilmelidir (9,14).

Yan Etki Yönetimi

Diyare yönetiminde öncelikle derecelendirme yapılmalıdır. Grade 1 diyare veya 24 saat içinde grade 1 seviyesine gerileyen hafif Grade 2 olgularda oral hidrasyon ve anti-diyareal ajanlarla semptom kontrolü sağlanabilir; bu durumda tedaviye ara verilmesine gerek yoktur. Ancak diyarenin persistan ya da rekürren şekilde devam etmesi veya Grade 3/4 düzeyine ulaşması durumunda, semptomlar grade 1 seviyesine gerileyene kadar tedaviye ara verilmeli ve sonrasında ilaç bir alt dozdan yeniden başlatılmalıdır (14,15).

Abemasiklib tedavisinde nötropeni takibi tedavinin başlangıç döneminde daha sık yapılmalıdır. İlk iki siklusta 1.ve 14. günlerde, üçüncü ve dördüncü sikluslarda ise 1. günde hemogram kontrolü önerilir, daha sonraki dönemlerde izlem sıklığı hastanın klinik durumuna göre belirlenebilir. Grade 1-2 (neu ≥ 1000 mm^3) nötropeni varlığında tedaviye ara verilmeden devam edilebilir. 3–4 nötropeni geliştiğinde tedavi geçici olarak durdurulmalı ve nötrofil sayısı Grade 2 veya daha düşük düzeye gerilediğinde aynı dozda yeniden başlanmalıdır. Ancak uzamış veya rekürren nötropeni ya da febril nötropeni gelişmesi durumunda tedavi, nötrofil sayısı Grade 2 veya daha düşük düzeye gerileyene kadar durdurulmalı ve ardından bir alt doz basamağında yeniden başlanmalıdır. CDK4/6 inhibitörlerine bağlı nötropeni, kemik iliği supresyonu yerine hücre döngüsünde geçici bir duraksama ile ilişkili olduğu ve febril nötropeni insidansı düşük seyrettiği için G-CSF ile yönetim önerilmemektedir (15).

Karaciğer enzim düzeylerinin izlenmesi nötropeni takibine benzer şekilde yapılmalıdır. İlk iki siklusta 1. ve 14. günlerde, üçüncü ve dördüncü sikluslarda yalnızca 1. günde; sonraki sikluslarda ise klinik gereklilik halinde karaciğer fonksiyon testleri değerlendirilir. Grade 1–2 düzeyindeki hepatotoksisite varlığında tedaviye ara verilmeden devam edilebilir. Ancak hepatotoksisitenin Grade 2 düzeyinde persiste etmesi veya Grade 3 ve üzeri düzeylere yükselmesi durumunda tedavi, değerler Grade 1 seviyesine gerileyene kadar geçici olarak durdurulmalı ve daha sonra bir alt doz basamağından yeniden başlanmalıdır. Diğer toksisitelerden farklı olarak, kolestaz olmaksızın bilirubinin üst normal sınırın 2 katına yükseldiği Grade 3 veya Grade 4 hepatotoksisite gelişmesi halinde tedavi kalıcı olarak kesilmelidir (14).

Abemasiklib tedavisi sırasında venöz tromboemboli (VTE) riskinin arttığı bilinmektedir ve gerçek yaşam verileri, bu riskin klinik çalışmalarda bildirilen oranların üzerinde olabileceğini düşündürmektedir. VTE gelişen hastalarda uygun antikoagülan tedavi başlatılmalı, klinik olarak stabil olgularda ise abemasiklib çoğu durumda kesilmeden yakın klinik izlem eşliğinde tedaviye devam edilebilir (16).

Yeni veya kötüleşen solunumsal semptomlar geliştiğinde IAH/pnömonit açısından değerlendirme yapılmalı ve enfeksiyon, hastalık progresyonu ve diğer olası nedenler dışlanmalıdır. Tedavi yaklaşımı toksisitenin derecesine göre belirlenmeli; klinik olarak gerekli durumlarda kortikosteroid tedavisi uygulanabilir. Enfeksiyon şüphesinde uygun antimikrobiyal tedavi ayrıca değerlendirilmelidir. Grade 3–4 IAH/pnömonit gelişmesi durumunda abemasiklib kalıcı olarak kesilmelidir. (14).

KAYNAKLAR

1. National Center for Biotechnology Information (NCBI). PubChem Compound Summary for CID 46220502, Abemaciclib [Internet]. Bethesda (MD): NCBI; 2026 [cited 2026 May 1]. Available from: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Abemaciclib
2. Weinberg RA. The Retinoblastoma Protein and Cell Cycle Control Review. *Cell.* 1995;81:323–30.
3. Koboldt DC, Fulton RS, McLellan MD, et al. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2012 Sep 23;490(7418):61–70. doi:10.1038/nature11412
4. Lallena MJ, Boehnke K, Torres R, et al. Abstract 3101: In-vitro characterization of Abemaciclib pharmacology in ER+ breast cancer cell lines. *Cancer Research*. 2015 Aug 1;75(15_Supplement):3101–3101. doi:10.1158/1538-7445.AM2015-3101
5. Corona SP, Generali D. Abemaciclib: a CDK4/6 inhibitor for the treatment of HR+/HER2– advanced breast cancer. *Drug Design Development and Therapy.* 2018 Feb 16;12:321. doi:10.2147/DDDT.S137783
6. Johnston S, Martin M, Di Leo A, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *Nature Partner Journals Breast Cancer.* 2019 Dec 1;5(1). doi:10.1038/S41523-018-0097-Z
7. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2017 Nov 10;35(32):3638–46. doi:10.1200/JCO.2017.75.6155

8. Neven P, Toi M, Sohn J, et al. Abemaciclib Plus Fulvestrant in Patients With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Final Overall Survival Results From MONARCH 2. *Journal of Clinical Oncology Advances*. 2025 Aug;(2). doi:10.1200/OA-25-00052
9. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2–, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *Journal of Clinical Oncology*. 2020 Dec 1;38(34):3987. doi:10.1200/JCO.20.02514
10. Johnston S, Martin M, O'Shaughnessy J, et al. Overall survival with abemaciclib in early breast cancer. *Annals of Oncology*. 2026 Feb;37(2):155-165. doi:10.1016/J.ANNONC.2025.10.005
11. Kalinsky K, Bianchini G, Hamilton E, et al. Abemaciclib Plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer after Progression on CDK4/6 Inhibition: Results from the Phase III post-MONARCH Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2025 Mar 20;43(9):1101–12. doi:10.1200/JCO-24
12. Hamilton E, Cortes J, Ozyilkan O, et al. nextMONARCH Phase 2 randomized clinical trial: overall survival analysis of abemaciclib monotherapy or in combination with tamoxifen in patients with endocrine-refractory HR+, HER2– metastatic breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2022 Aug 1;195(1):55. doi:10.1007/S10549-022-06662-9
13. Quan X, Sun CH, Han B, et al. Risk factors for adverse reactions caused by abemaciclib in breast cancer therapy. *Frontiers in Oncology*. 2025;15:1529980.
14. Rugo HS, Huober J, García-Sáenz JA, et al. Management of Abemaciclib-Associated Adverse Events in Patients with Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Safety Analysis of MONARCH 2 and MONARCH 3. *Oncologist*. 2021 Jan 1;26(1):e53-65. doi:10.1002/ONCO.13531 PubMed PMID: 32955138.
15. Ettl J. Management of Adverse Events Due to Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors. *Breast Care*. 2019;14(2):86. doi:10.1159/000499534
16. Watson NW, Wander SA, Shatzel JJ, et al. Venous and Arterial Thrombosis Associated with Abemaciclib Therapy for Metastatic Breast Cancer. *Cancer*. 2022 Sep 1;128(17):3224. doi:10.1002/CNCR.34367

PALBOSİKLİB

Fatma Esra ERDEM PALAZ [1]

ETKİ MEKANİZMASI

Hücre döngüsü; hücre büyümesi, DNA replikasyonu ve bölünmesini düzenleyen, belirli kontrol noktalarıyla organize edilmiş çok aşamalı bir süreçtir. CDK4 ve CDK6, siklin D ile kompleks oluşturarak retinoblastom (Rb) proteininin fosforilasyonunu başlatır. G1 fazının erken döneminde gerçekleşen bu fosforilasyon, hücrenin proliferatif sürece ilerleyebilmesi açısından kritik öneme sahiptir (1). CDK4/6–siklin D kompleksi, hücre döngüsünde G1'den S fazına geçişi düzenleyen temel kontrol noktalarından birini oluşturur. Bu yolaktaki düzensizlikler veya aşırı aktivasyon, kontrolsüz hücre çoğalmasına ve tümör gelişimine katkıda bulunabilir. Palbosiklib CDK4/6 aktivitesini baskılayarak Rb fosforilasyonunu azaltır. Bunun sonucunda hücre döngüsü G1 fazında duraklatılır ve hücre proliferasyonu baskılanır (1,2). Palbosiklibin siklin bağımlı kinaz 4 ve 6 (CDK4/6) üzerindeki etkisi geri dönüşlüdür.

Palbosiklibin meme kanseri hücrelerinde test edilmesi; özellikle ER-pozitif meme kanserlerinde yüksek etkinlik gösterdiğini ortaya koymuştur.

ÇALIŞMALAR

2015 yılında yayınlanan faz 2 PALOMA-1 çalışmasına östrojen reseptörü pozitif, her-2 negatif ileri evre meme kanseri tanılı, postmenopozal 165 hasta dahil edildi. İleri evre hastalık için tedavi almamış olan bu hastalar palbosiklib (125 mg, 21 gün/28 günde 1) ile birlikte letrozol ve tek başına letrozol kollarına ayrıldı. Primer sonlanım noktası progresyonsuz sağkalımdı (PFS). Median PFS palbosiklib eklenen kolda tek başına letrozol koluna göre uzun bulundu (20.2 aya karşı 10.2 ay, risk oranı (HR) 0.488, %95 güven aralığı (CI) 0.319–0.748; p değeri 0.0004). PFS faydası tüm alt gruplarda anlamlıydı ancak ikincil sonlanım noktası olan genel sağ kalımda iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Median genel sağ kalım (OS) palbosiklib eklenen grupta, sadece letrozol grubuna göre 4 ay daha uzun ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. (37.5 aya karşı 33.3 ay, HR 0.813; p değeri 0.42)(3).

PALOMA1 çalışmasından sonra 2016 yılında Faz 3 PALOMA 2 çalışmasının sonuçları yayımlandı. Randomize çift kör çalışmada, ER pozitif, her-2 negatif meme kanseri olan, ileri evre hastalık için tedavi almamış postmenopozal kadın hastalar palbosiklib+letrozol ve plasebo+letrozol kollarına randomize edildi. Birincil sonlanım noktası olan mPFS kombinasyon kolunda daha uzundu (24.8 aya karşı 14.5 ay, HR, 0.58; P<0.001). 2024 yılında açıklanan genel sağkalım verilerine istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi. Genel sağ kalım faydasının gösterilememesinin nedenlerinden birinin, çalışmada adjuvan tedaviden sonra 12 ay içinde önce nüks eden hasta oranının fazla olması olduğu düşünüldü. Daha sonra yapılan alt grup incelemelerinde 12 aydan sonra nüks eden hastalarda anlamlı fayda gösterdiği gözlendi. En sık görülen derece 3-4 yan etki nötropeniydi (palbosiklib+letrozol kolunda %66.4, plasebo+letrozol kolunda %1.4). Febril nötropeni ise palbosiklib+letrozol kolunda %1.8 ola-

[1] Uzm. Dr., Bartın Devlet Hastanesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD., erdeme01@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-2387-7943

DOI: 10.37609/akya.4435.c21723

KAYNAKLAR

1. Caldon CE, Daly RJ, Sutherland RL, et al. Cell cycle control in breast cancer cells. J Cell Biochem. 2006;97:261–274. doi: 10.1002/jcb.20690
2. Adon T, Shanmugarajan D, Kumar HY. CDK4/6 inhibitors: a brief overview and prospective research directions. RSC Adv. 2021 Sep 1;11(47):29227-29246. doi: 10.1039/d1ra03820f. PMID: 35479560; PMCID: PMC9040853.
3. Finn RS, Boer K, Bondarenko I, et al. Overall survival results from the randomized phase 2 study of palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone for first-line treatment of ER+/HER2- advanced breast cancer (PALOMA-1, TRIO-18). Breast Cancer Res Treat. 2020 Sep;183(2):419-428. doi: 10.1007/s10549-020-05755-7.
4. Richard S. Finn, M.D., Miguel Martin, M.D., Hope S. Rugo, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2016;375:1925-1936. DOI: 10.1056/NEJMoa1607303
5. Turner NC, Ro J, André F, et al. Palbociclib in hormone-receptor–positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2015;373:209-219.
6. Nicholas C. Turner, M.D., Dennis J. Slamon, M.D., Jungsil Ro, M.D., et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2018;379:1926-1936. DOI: 10.1056/NEJMoa1810527
7. Gnant M, Dueck AC, Frantal S, et al. Adjuvant Palbociclib for Early Breast Cancer: The PALLAS Trial Results (ABCSG-42/AFT-05/BIG-14-03). J Clin Oncol. 2022 Jan 20;40(3):282-293. doi: 10.1200/JCO.21.02554.
8. Mayer EL, Hlauschek D, Gnant M, et al. Palbociclib with adjuvant endocrine therapy in early breast cancer: 5-year follow-up analysis of the global multicenter, open-label, randomized phase III PALLAS trial (ABCSG-42/AFT-05/PrE0109/BIG-14-13). Ann Oncol. 2025 Oct 17:S0923-7534(25)04935-X. doi: 10.1016/j.annonc.2025.10.003.
9. Loibl S, Marmé F, Martin M, et.al. Palbociclib for Residual High-Risk Invasive HR-Positive and HER2-Negative Early Breast Cancer-The Penelope-B Trial. J Clin Oncol. 2021 May 10;39(14):1518-1530. doi: 10.1200/JCO.20.03639.
10. Loibl S, Martin M, Bonnefoi H,et al. Final survival results from the PENELOPE-B trial investigating palbociclib versus placebo for patients with high-risk HR+/HER2- breast cancer and residual disease after neoadjuvant chemotherapy. Ann Oncol. 2025 Jul;36(7):832-837. doi: 10.1016/j.annonc.2025.03.010.
11. Hu W et al. Mechanistic investigation of bone marrow suppression associated with palbociclib and its differentiation from cytotoxic chemotherapies. Clin Cancer Res 2016;22:2000-8.
12. Finn RS, Rugo HS, Gelmon KA, et al. Long-Term Pooled Safety Analysis of Palbociclib in Combination with Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Updated Analysis with up to 5 Years of Follow-Up. Oncologist. 2021 May;26(5):e749-e755. doi: 10.1002/onco.13684.
13. Atallah R, Parker NA, Hamouche K, et al. Palbociclib-Induced Liver Failure. Kans J Med. 2020 Apr 17;13:81-82. PMID: 32337006; PMCID: PMC7182058
14. Birnhuber A, Egemnazarov B, Biasin V, Bonyadi Rad E, Wygrecka M, Olschewski H, Kwapiszewska G, Marsh LM. CDK4/6 inhibition enhances pulmonary inflammatory infiltration in bleomycin-induced lung fibrosis. Respir Res. 2020 Jul 2;21(1):167. doi: 10.1186/s12931-020-01433-w. PMID: 32616042; PMCID: PMC7331186
15. Di Cosimo S, Pérez-García JM, Bellet M, Dalenc F, et al. Palbociclib with fulvestrant or letrozole in endocrine-sensitive patients with HR-positive/HER2-negative advanced breast cancer: a detailed safety analysis of the randomized PARSIFAL trial. Oncologist. 2023;28(1):23-32. doi:10.1093/oncolo/oyac205 [PubMed 36239405]
16. Reampla Kısa Ürün Bilgisi.
17. Etienne Gouton, Louis Tassy, Joëlle Micallef, et al. The safety and efficacy of palbociclib in older patients with advanced breast cancer in a real-world setting. J Cancer Metastasis Treat 2022;8:33. DOI: 10.20517/2394-4722.2022.64
18. Harrold EC, Peters NM, Williams LJ, Sui JS, McCaffrey JA. Palbociclib-Induced Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: A Previously Unreported Toxicity. J Oncol Pract. 2019 Feb;15(2):119-121. doi: 10.1200/JOP.18.00643.
19. Gambichler T, Ocker L, Susok L, Doerler M, Stranzenbach R. Acute generalised exanthematous pustulosis after initiation of palbociclib therapy for metastatic breast cancer. Australas J Dermatol. 2021 Aug;62(3):e455-e456. doi: 10.1111/ajd.13608.
20. Vrana E, Mylona S, Bobos M, Kontovinis L, Papazisis K. Ribociclib and palbociclib-induced erythema multiforme: a case report. Oxf Med Case Reports. 2022 Nov 24;2022(11):omac116. doi: 10.1093/omcr/omac116.
21. Karagounis T, Vallurupalli M, Nathan N, et al. Stevens-Johnson syndrome-like eruption from palbociclib in a patient with metastatic breast cancer. JAAD Case Rep. 2018 Apr 30;4(5):452-454. doi: 10.1016/j.jdcr.2017.12.015.
22. Gao S, Wei G, Hao Y. Vitiligo-like lesions induced by cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor Palbociclib: a case report and literature review. Pathol Oncol Res. 2023 Jul 6;29:1611115. doi: 10.3389/pore.2023.1611115. PMID: 37483648; PMCID: PMC10358287.
23. Calabrese G, Licata G, Gambardella A, et al. A case of discoid lupus erythematosus because of palbociclib. *J Cutan Pathol*. 2020;47(7):668-670. doi:10.1111/cup.13696
24. Richardson, David et al. "A prospective observational study of patient-reported functioning and quality of life in advanced and metastatic breast cancer utilizing a novel mobile application." Breast cancer research and treatment vol. 187,1 (2021): 113-124. doi:10.1007/s10549-020-06082-7.
25. İlhan N, Baş S, Alkan O, Doğan A, et al. Management of hepatotoxicity associated with CDK4/6 inhibitors and rechallenge strategies in metastatic hormone-positive, HER2-NEGATIVE BREAST CANCER. J Cancer Res Clin Oncol. 2025 Sep 27;151(10):270. doi: 10.1007/s00432-025-06336-1. PMID: 41014426; PMCID: PMC12476334.
26. Shohdy KS, Lasheen S, Kassem L, Abdel-Rahman O. Gastrointestinal adverse effects of cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis.Ther Adv Drug Saf. 2017;8(11):337-47.
27. Sollena P, Vasiliki N, Kotteas E, et al. Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors and Dermatologic Adverse Events: Results from the EADV Task Force "Dermatology for Cancer Patients" International Study. Cancers (Basel). 2023 Jul 18;15(14):3658. doi: 10.3390/cancers15143658. PMID: 37509319; PMCID: PMC10377938.
28. Sollena P, Vasiliki N, Kotteas E, et al. Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors and Dermatologic Adverse Events: Results from the EADV Task Force" Dermatology for Cancer Patients" International Study. Cancers (Basel). 2023;15(14).

İNAVOLİSİB

Tuğba TEZER KALKAN [1] - Murat BARDAKÇI [2]

1-ETKİ MEKANİZMASI

1.1-PI3K/AKT/mTOR Yolağı

PI3K/AKT/mTOR (PAM) sinyal yolu, yüksek ökaryotik hücrelerde hücresel yaşamın sürdürülmesi, büyüme ve proliferasyonun düzenlenmesinde dış uyarılara yanıt veren, evrimsel olarak yüksek derecede korunmuş temel bir sinyal iletim sistemidir; bu yolakta işlevsel açıdan merkezi rolü PI3K ve AKT proteinleri üstlenmektedir (3).

PAM yolunun transkripsiyonel yanıtlarını başlatan dış kaynaklı büyüme faktörü sinyalleri, diğer hücresel sinyal iletim ağlarıyla yoğun çapraz ve çok katmanlı düzenleyici mekanizmalarla kontrol edilen karmaşık bir süreç aracılığıyla iletilmektedir (4).

Üç sınıf Fosfoinozitid 3-kinaz (PI3K) vardır; sınıf I, sınıf II ve sınıf III olarak tanımlanmıştır ve bunların her birinin ortak substrat Akt'ye ek olarak spesifik substratları ve farklı efektörleri vardır (5). Sınıf I

PI3K'lar, bir p110 katalitik alt birimi ve bir p85 düzenleyici alt biriminden oluşan heterodimerler olup, G proteinine bağlı reseptörler (GPCR'ler) ve küçük monomerik GTPazlar gibi aşağı akış tirozin kinazlarını aktive ederek işlevlerini yerine getirirler (6). Sınıf II PI3K'lar, C2α, C2β ve C2γ katalitik izoformlarından oluşur ve düzenleyici alt birimlere sahip değildir; bu nedenle monomer olarak aktive edilebilirler (7). Sınıf II PI3K'lar, hücre içi lokalizasyona katkıda bulunan ek protein bağlayıcı alanlar ve genişletilmiş bir N-terminal bölgesi içerir. Sınıf II PI3K'ların bir diğer özelliği de in vitro olarak PIP3 üretmemeleridir; ancak, PIP'yi substrat olarak kullanarak PIP2 üretebilirler ki bu, sınıf I ve III PI3K'ların işlevlerinden önemli ölçüde farklıdır (8). Sınıf III PI3K VPS34 (aynı zamanda PIK3C3 olarak da adlandırılır), düzenleyici alt birim ve katalitik bir alt birimden oluşan protein kompleksine bağlanarak otofaji ve makrofaj fagositozunun düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı için benzersizdir. Bu nedenle, heterodimerik sınıf III PI3K de otofajiyi düzenleyebilir (9). AKT yolağının görevi ve çalışma mekanizması hücrenin temel yaşam fonksiyonlarını düzenlemeye yöneliktir. AKT (Protein Kinaz B), hücre sağkalımı, proliferasyonu, metabolizması, büyümesi ve apoptozun baskılanmasında merkezi bir sinyal ileticidir (5). RTK'ler, GPCR'ler veya IGF-1R aktivasyonu sonrası PI3K, PIP2'yi PIP3'e çevirir; bu durum AKT'nin hücre membranına translokasyonunu sağlar. PDK1 ve mTORC2 tarafından fosforile edilen AKT aktif hale gelir ve BAD, mTOR, GSK-3β, FOXO gibi hedef proteinleri fosforile ederek hücre ölümünü baskılar ve hücre döngüsünü uyarır (10). mTOR, hücrenin büyümesi, proliferasyonu, metabolizması, protein sentezi, otofaji ve immün yanıtının merkezi kontrolünü sağlamaktır (11). Büyüme faktörleri (ör. VEGF) RTK'ler üzerinden PI3K/Akt yolunu aktive eder; oluşan PIP3, Akt'yi aktive eder. Akt, TSC2'yi fosforile ederek inhibe eder, böylece Rheb üzerinden mTORC1 aktivasyonu gerçekleşir. Akt ayrıca mTORC2'yi aktive ederek kendi

[1] Uzm. Dr., Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji BD., drtugbatezer@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-5971-998X
[2] Doç. Dr., Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji BD., dr.muratbardakci@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-7854-097X

DOI: 10.37609/akya.4435.c21724

metabolizması CYP enzimleri yoluyla değil, hidroliz yoluyla gerçekleşir. Bu nedenle CYP3A4 inhibitörleri (ketokonazol, itrakonazol, klaritromisin vb.) veya CYP indükleyicileri (rifampin, karbamazepin, fenitoin, vb.) ile klinik olarak anlamlı etkileşim olasılığı düşüktür. Proton pompa inhibitörleri (PPI): Lansoprazol, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol veya rabeprazol ile birlikte kullanımda inavolisib'in kararlı durum plazma seviyelerinde klinik olarak anlamlı fark saptanmamıştır. P-gp ve BCRP inhibitörleri: İnavolisib, P-glikoprotein (P-gp) ve meme kanseri direnç proteini (BCRP) substratıdır. Bu taşıyıcıları güçlü inhibe eden ilaçlar (örneğin bazı antiviraller) teorik olarak inavolisib maruziyetini artırabilir, ancak klinik önemi henüz net değildir.

SONUÇ

Inavolisib, PIK3CA-mutasyonlu hormon reseptörü pozitif ileri evre meme kanserinde, hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarının önemli bir temsilcisidir. Endokrin tedavi ve CDK4/6 inhibitörleri ile kombinasyonu, progresyonsuz sağkalımda anlamlı kazanımlar sağlarken, bildirilen yan etkiler çoğunlukla öngörülebilir ve uygun klinik izlem ile yönetilebilir niteliktedir. Özellikle hiperglisemi, gastrointestinal toksisiteler ve hematolojik yan etkiler açısından düzenli laboratuvar takibi ve hasta eğitimi tedavinin güvenliğini artırmaktadır. Güncel klinik veriler ışığında İnavolisib, moleküler olarak seçilmiş hasta grubunda bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımına katkı sağlayan etkili bir ajan olarak değerlendirilmektedir. Gelecekte yapılacak gerçek yaşam verileri ve uzun dönem izlem çalışmaları, ilacın klinik kullanım alanını ve optimal hasta seçim kriterlerini daha net ortaya koyacaktır.

KAYNAKLAR

1. Qin H., Liu L., Sun S., Zhang D., Sheng J., Li B., et al. The impact of PI3K inhibitors on breast cancer cell and its tumor microenvironment. PeerJ. 2018;6 doi: 10.7717/peerj.5092.
2. Paplomata E., O'Regan R. The PI3K/AKT/mTOR pathway in breast cancer: targets, trials and biomarkers. Ther Adv Med Oncol. 2014;6:154–166. doi: 10.1177/1758834014530023.
3. Ahmad I, Hoque M, Alam SSM, Zughaibi TA, Tabrez S. Curcumin and Plumbagin Synergistically Target the PI3K/Akt/mTOR Pathway: A Pro spective Role in Cancer Treatment. Int J Mol Sci. 2023;24(7):6651., Tewari D, Patni P, Bishayee A, Sah AN. Natural products targeting the PI3K-Akt-mTOR signaling pathway in cancer: A novel therapeutic strat egy. Semin Cancer Biol. 2022;80:1–17.
4. Hoxhaj G, Manning BD. The PI3K-AKT network at the interface of oncogenic signalling and cancer metabolism. Nat Rev Cancer. 2020;20(2):74–88.
5. Vanhaesebroeck, B., Guillermet-Guibert, J., Graupera, M. & Bilanges, B. The emerging mechanisms of isoform-specific PI3K signalling. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **11**, 329–341 (2010).
6. Burke, J. E. Structural basis for regulation of phosphoinositide kinases and their involvement in human disease. *Mol. Cell* **71**, 653–673 (2018).
7. Virbasius, J. V., Guilherme, A. & Czech, M. P. Mouse p170 is a novel phosphatidylinositol 3-kinase containing a C2 domain. *J. Biol. Chem.* **271**, 13304–13307 (1996).
8. Franco, I. et al. PI3K class II α controls spatially restricted endosomal PtdIns3P and Rab11 activation to promote primary cilium function. *Dev. Cell* **28**, 647–658 (2014).
9. Backer, J. M. The intricate regulation and complex functions of the Class III phosphoinositide 3-kinase Vps34. *Biochem J.* 473, 2251–2271 (2016).
10. Stokoe, D. et al. Dual role of phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate in the activation of protein kinase B. *Science* 277, 567–570 (1997).
11. Saxton, R. A. & Sabatini, D. M. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease. *Cell* 168, 960–976 (2017).
12. Inoki, K. et al. TSC2 is phosphorylated and inhibited by Akt and suppresses mTOR signalling. *Nat. Cell Biol.* 4, 648–657 (2002).
13. Fingar, D. C. et al. Mammalian cell size is controlled by mTOR and its downstream targets S6K1 and 4EBP1/eIF4E. *Genes Dev.* 16, 1472–1487 (2002).
14. Sarbassov, D. D., Guertin, D. A., Ali, S. M. & Sabatini, D. M. Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex. *Science* 307, 1098–1101 (2005).
15. Zhao L, Vogt PK. Class I PI3K in oncogenic cellular transformation. Oncogene. 2008;27(41):5486–5496. doi: 10.1038/onc.2008.244.
16. Cantrell DA. Phosphoinositide 3-kinase signalling pathways. J Cell Sci. 2001;114(Pt 8):1439–1445. doi: 10.1242/jcs.114.8.1439.
17. Castellano E, Downward J. RAS Interaction with PI3K: More Than Just Another Effector Pathway. Genes Cancer. 2011;2(3):261–274. doi: 10.1177/1947601911408079.
18. Triscott J, Rubin MA. Prostate Power Play: Does Pik3ca Accelerate Pten-Deficient Cancer Progression? Cancer Discov. 2018;8(6):682–685. doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-0369.
19. Voutsadakis IA. KRAS mutated colorectal cancers with or without PIK3CA mutations: Clinical and molecular profiles inform current and future therapeutics. Crit Rev Oncol Hematol. 2023;186:103987. doi: 10.1016/j.critrevonc.2023.103987.
20. de Godoy BLV, Moschetta-Pinheiro MG, Chuffa LGA, Pondé NF, Reiter RJ, Colombo J, et al. Synergistic actions of Alpelisib and Melatonin in breast cancer cell lines with PIK3CA gene mutation. Life Sci. 2023;324:121708. doi: 10.1016/j.lfs.2023.121708.
21. Daher S, Zer A, Tschernichovsky R, Yacobi R, Barshack I, Tsabari S, et al. Driver mutation characteristics of phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha (PIK3CA) in advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2023;178:229–236. doi: 10.1016/j.lungcan.2023.02.023.
22. Yao J, You Q, Zhang X, Zhang Y, Xu J, Zhao X, et al. PIK3CA somatic mutations as potential biomarker for immunotherapy in elder or TP53 mutated gastric cancer patients. Clin Genet. 2023;103(2):200–208. doi: 10.1111/cge.14260.
23. *Herberts C, Murtha AJ, Fu S, Wang G, Schönlau E, Xue H, et al. Activating AKT1 and PIK3CA Mutations in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Eur Urol. 2020;78(6):834–844. doi: 10.1016/j.eururo.2020.04.058.*

24. Jiang W, Ouyang X, Ji Z, Shi W, Wu Y, Yao Q, et al. The PIK-3CA-E545K-SIRT4 signaling axis reduces radiosensitivity by promoting glutamine metabolism in cervical cancer. Cancer Lett. 2023;556:216064. doi: 10.1016/j.canlet.2023.216064.
25. Samuels Y, Wang Z, Bardelli A, Silliman N, Ptak J, Szabo S, et al. High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers. Science. 2004;304(5670):554. doi: 10.1126/science.1096502.
26. Jiang W, He T, Liu S, Zheng Y, Xiang L, Pei X, et al. The PIK-3CA E542K and E545K mutations promote glycolysis and proliferation via induction of the β-catenin/SIRT3 signaling pathway in cervical cancer. J Hematol Oncol. 2018;11(1):139. doi: 10.1186/s13045-018-0674-5.
27. Croessmann S, Sheehan JH, Lee KM, Sliwoski G, He J, Nagy R, et al. C2 Domain Deletions Hyperactivate Phosphoinositide 3-kinase (PI3K), Generate Oncogene Dependence, and Are Exquisitely Sensitive to PI3K. Clin Cancer Res. 2018;24(6):1426–1435. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2141.
28. Cochicho D, Esteves S, Rito M, Silva F, Martins L, Montalvão P, et al. PIK3CA Gene Mutations in HNSCC: Systematic Review and Correlations with HPV Status and Patient Survival. Cancers (Basel). 2022;14(5):1286.
29. *Fang WL, Huang KH, Lan YT, Lin CH, Chang SC, Chen MH, et al. Mutations in PI3K/AKT pathway genes and amplifications of PIK3CA are associated with patterns of recurrence in gastric cancers. Oncotarget. 2016;7(5):6201–6220. doi: 10.18632/oncotarget.6641.*
30. Li M, Liu F, Zhang F, Zhou W, Jiang X, Yang Y, et al. Genomic ERBB2/ERBB3 mutations promote PD-L1-mediated immune escape in gallbladder cancer: a whole-exome sequencing analysis. Gut. 2019;68(6):1024–1033. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316039.
31. Jiang N, Dai Q, Su X, Fu J, Feng X, Peng J. Role of PI3K/AKT pathway in cancer: the framework of malignant behavior. Mol Biol Rep. 2020;47(6):4587–4629. doi: 10.1007/s11033-020-05435-1.
32. Tortorella E, Giantulli S, Sciarra A, Silvestri I. AR and PI3K/AKT in Prostate Cancer: A Tale of Two Interconnected Pathways. Int J Mol Sci. 2023;24(3):2046.
33. López-Knowles E, Hernández S, Malats N, Kogevinas M, Lloreta J, Carrato A, et al. PIK3CA mutations are an early genetic alteration associated with FGFR3 mutations in superficial papillary bladder tumors. Cancer Res. 2006;66(15):7401–7404. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-1182.
34. Perry JA, Kiezun A, Tonzi P, Van Allen EM, Carter SL, Baca SC, et al. Complementary genomic approaches highlight the PI3K/mTOR pathway as a common vulnerability in osteosarcoma. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014;111(51):E5564–E5573. doi: 10.1073/pnas.1419260111.
35. Brennan CW, Verhaak RG, McKenna A, Campos B, Noushmehr H, Salama SR, et al. The somatic genomic landscape of glioblastoma. Cell. 2013;155(2):462–477. doi: 10.1016/j.cell.2013.09.034.
36. Feldman DR, Iyer G, Van Alstine L, Patil S, Al-Ahmadie H, Reuter VE, et al. Presence of somatic mutations within PIK-3CA, AKT, RAS, and FGFR3 but not BRAF in cisplatin-resistant germ cell tumors. Clin Cancer Res. 2014;20(14):3712–3720. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2868.
37. Moore JB, Loeb DM, Hong KU, Sorensen PH, Triche TJ, Lee DW, et al. Epigenetic reprogramming and re-differentiation of a Ewing sarcoma cell line. Front Cell Dev Biol. 2015;3:15. doi: 10.3389/fcell.2015.00015.
38. Pérez-Ramírez C, Cañadas-Garre M, Molina M, Faus-Dáder MJ, Calleja-Hernández M. PTEN and PI3K/AKT in non-small-cell lung cancer. Pharmacogenomics. 2015;16(16):1843–1862. doi: 10.2217/pgs.15.122.
39. Kitagawa M, Liao PJ, Lee KH, Wong J, Shang SC, Minami N, et al. Dual blockade of the lipid kinase PIP4Ks and mitotic pathways leads to cancer-selective lethality. Nat Commun. 2017;8(1):2200. doi: 10.1038/s41467-017-02287-5.
40. Kuo KT, Mao TL, Jones S, Veras E, Ayhan A, Wang TL, et al. Frequent activating mutations of PIK3CA in ovarian clear cell carcinoma. Am J Pathol. 2009;174(5):1597–1601. doi: 10.2353/ajpath.2009.081000.
41. Atanasova VS, Riedl A, Strobl M, Flandorfer J, Unterleuthner D, Weindorfer C, et al. Selective Eradication of Colon Cancer Cells Harboring PI3K and/or MAPK Pathway Mutations in 3D Culture by Combined PI3K/AKT/mTOR Pathway and MEK Inhibition. Int J Mol Sci. 2023;24(2):1668.
42. Lin A, Piao HL, Zhuang L, Sarbassov dD, Ma L, Gan B. FoxO transcription factors promote AKT Ser473 phosphorylation and renal tumor growth in response to pharmacologic inhibition of the PI3K-AKT pathway. Cancer Res. 2014;74(6):1682–93. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1729.
43. *Lin DC, Hao JJ, Nagata Y, Xu L, Shang L, Meng X, et al. Genomic and molecular characterization of esophageal squamous cell carcinoma. Nat Genet. 2014;46(5):467–473. doi: 10.1038/ng.2935.*
44. Landa I, Ibrahimpasic T, Boucai L, Sinha R, Knauf JA, Shah RH, et al. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. J Clin Invest. 2016;126(3):1052–1066. doi: 10.1172/JCI85271.
45. André, F. et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* **380**, 1929–1940 (2019).
46. Turner NC, Im SA, Saura C, Juric D, Loibl S, Kalinsky K, Schmid P, Loi S, Sunpaweravong P, Musolino A, Li H, Zhang Q, Nowecki Z, Leung R, Thanopoulou E, Shankar N, Lei G, Stout TJ, Hutchinson KE, Schutzman JL, Song C, Jhaveri KL. Inavolisib-Based Therapy in *PIK3CA*-Mutated Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2024 Oct 31;391(17):1584-1596. doi: 10.1056/NEJMoa2404625. PMID: 39476340.
47. Vanhaesebroeck B, Burke JE, Madsen RR. Precision Targeting of Mutant PI3Kα in Cancer by Selective Degradation. Cancer Discov. 2022 Jan;12(1):20-22. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-1411. PMID: 35022207; PMCID: PMC7612218.
48. FDA approves inavolisib with palbociclib and fulvestrant for endocrine-resistant, PIK3CA-mutated, HR-positive, HER2-negative, advanced breast cancer". *U.S. Food and Drug Administration (FDA)*. 10 October 2024.
49. Jhaveri KL, Accordino MK, Bedard PL, Cervantes A, Gambardella V, Hamilton E, Italiano A, Kalinsky K, Krop IE, Oliveira M, Schmid P, Saura C, Turner NC, Varga A, Cheeti S, Hilz S, Hutchinson KE, Jin Y, Royer-Joo S, Peters U, Shankar N, Schutzman JL, Juric D. Phase I/Ib Trial of Inavolisib Plus Palbociclib and Endocrine Therapy for *PIK3CA*-Mutated, Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced or Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol. 2024 Nov 20;42(33):3947-3956. doi: 10.1200/JCO.24.00110. Epub 2024 Sep 5. PMID: 39236276; PMCID: PMC11575912.
50. Gambardella V, Accordino MK, Bedard PL, Cervantes A, Hamilton E, Italiano A, Kalinsky K, Krop IE, Oliveira M, Saura C, Schmid P, Turner NC, Varga A, Fernandez-Saranillo A, Jin Y, Royer-Joo S, Peters U, Shankar N, Schutzman JL, Juric D, Jhaveri KL. Safety overview and management of inavolisib alone and in combination therapies in PIK3CA-mutated, HR-positive, HER2-negative advanced breast cancer (GO39374). ESMO Open. 2025 Jul;10(7):105303. doi: 10.1016/j.esmoop.2025.105303. Epub 2025 Jun 12. PMID: 40513140; PMCID: PMC12205636.

ALPELİSİB

Efe HASDEMİR [1]

1.MOLEKÜL (KISA BİLGİ VE TANIMLAMA)

Alpelisib (BYL719), sınıf I PI3K enzim ailesinin p110α (PI3Kα) alt birimini seçici olarak inhibe eden, oral biyoyararlanımı yüksek, küçük moleküllü bir kinaz inhibitörüdür(1). Klinik olarak alpelisib, 2019 yılında U.S. Food and Drug Administration (FDA) tarafından, hormon reseptörü pozitif (HR+), HER2 negatif, PIK3CA mutasyonlu metastatik meme kanseri için onay almıştır(2). Bu onay, PI3K yolunu genetik bir biyobelirteç (PIK3CA mutasyonu) ile hedef alan ilk örneklerden biridir. Alpelisib, başta PIK3CA mutasyonları veya amplifikasyonları taşıyanlar olmak üzere, çok sayıda kanser hücre hattı ve tümör ksenogreft modelinde anti tümör aktivite göstermiştir(3).

Alpelisib, 300 mg/gün (günde iki defa 150 mg) olarak oral yolla, yiyeceklerle beraber veya tok karnına kullanılır. Endokrin tedaviye dirençli hormon reseptörü (HR) pozitif meme kanserli hastaların tedavisinde Fulvestrant tedavisi ile kombine kullanılır.

2.ETKİ MEKANİZMASI

PI3K (fosfatidilinozitol-3-kinaz) yolakları, hücre büyümesi, metabolizması, hayatta kalma ve proliferasyon gibi hayati süreçleri düzenler. Sınıf IA PI3K enzimleri, p110 katalitik alt birimi (α, β, δ) ve regülâtör alt birim (p85) kompleksinden oluşur. PI3Kα, özellikle PIK3CA mutasyonları ile aktive olur; bu da tümör oluşumu ve tedavi direnci mekanizmalarında kritik rol oynar (4,5).

Alpelisib'in temel etki mekanizması, hücre büyümesi, sağkalımı ve metabolizmasının düzenlenmesinde kritik rol oynayan PI3K/AKT/mTOR sinyal yolunun inhibisyonuna dayanır. Birçok kanser türünde, özellikle meme kanserinde, PIK3CA genindeki mutasyonlar p110*α* alt biriminin sürekli aktif kalmasına neden olarak kontrolsüz hücre çoğalmasını tetikler. Alpelisib, p110*α* alt birimine bağlanarak bu anormal sinyal iletimini bloke eder ve kanser hücrelerinde apopitozu (programlı hücre ölümü) artırırken proliferasyonu azaltır. Ayrıca, PI3K inhibisyonunun meme kanseri hücrelerinde östrojen reseptörü transkripsiyonunu indüklediği gösterilmiştir; bu durum, alpelisibin fulvestrant gibi endokrin tedavilerle kombine edildiğinde sinerjik bir anti tümör aktivite sergilemesini açıklar(6).

3.KLİNİK ÇALIŞMALAR

İlk geniş faz I (Ia) çalışması (NCT01219699), PIK-3CA-altered ileri solid tümörlü 134 hasta üzerinde yapılmıştır(3).Bu çalışmada başta meme kanseri olmak üzere; baş-boyun kanserleri, kolon kanseri, ovaryan kanserler ve diğer maligniteler dahil edilmiştir. Etkinlik ve güvenlik çalışmasıdır.Bu çalışmaya göre;

[1] Uzm. Dr., Artvin Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, hasdemir52@gmail.com, ORCID iD: 0009-0000-6094-2233

DOI: 10.37609/akya.4435.c21725

KAYNAKLAR

1. Fritsch, C., et al., Characterization of the novel and specific PI3Kα inhibitor NVP-BYL719 and development of the patient stratification strategy for clinical trials. Molecular cancer therapeutics, 2014. 13(5): p. 1117-1129.
2. André, F., et al., Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor–positive advanced breast cancer. New England Journal of Medicine, 2019. 380(20): p. 1929-1940.
3. Juric, D., et al., Phosphatidylinositol 3-kinase α–selective inhibition with alpelisib (BYL719) in PIK3CA-altered solid tumors: results from the first-in-human study. Journal of Clinical Oncology, 2018. 36(13): p. 1291-1299.
4. Vasan N, et al. PI3K pathway inhibitors in cancer: A review of mechanism, resistance, and future directions. Cancers (Basel). 2022;14(9):2161.
5. Razavi P, et al. The genomics of endocrine therapy resistance and response to PI3K inhibitors. Cancer Cell. 2018;34:431–443.
6. Glaviano, A., et al., PI3K/AKT/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer. Molecular cancer, 2023. 22(1): p. 138
7. Mayer, I.A., et al., A phase Ib study of alpelisib (BYL719), a PI3Kα-specific inhibitor, with letrozole in ER+/HER2– metastatic breast cancer. Clinical cancer research, 2017. 23(1): p. 26-34.
8. Rugo, H.S., et al., RETRACTED: Alpelisib plus fulvestrant in PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer after a CDK4/6 inhibitor (BYLieve): one cohort of a phase 2, multicentre, open-label, non-comparative study. The Lancet Oncology, 2021. 22(4): p. 489-498.
9. André, F., et al., Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor–positive advanced breast cancer. New England Journal of Medicine, 2019. 380(20): p. 1929-1940.
10. André, F., et al., Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2–negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1. Annals of Oncology, 2021. 32(2): p. 208-217.
11. De Laurentiis M, Magalhaes Ferreira A, Gilgorov J, et al. Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, HR-positive, HER2-negative advanced breast cancer after a CDK4/6 inhibitor (EPIK-B5): phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Presented at: 2025 San Antonio Breast Conference Symposium; December 9-12, 2024; San Antonio, TX. Abstract RF7-02.
12. Tankova, T., et al., Management strategies for hyperglycemia associated with the α-selective PI3K inhibitor alpelisib for the treatment of breast cancer. Cancers, 2022. 14(7): p. 1598.
13. Rugo, H., et al., Time course and management of key adverse events during the randomized phase III SOLAR-1 study of PI3K inhibitor alpelisib plus fulvestrant in patients with HR-positive advanced breast cancer. Annals of Oncology, 2020. 31(8): p. 1001-1010.
14. Rugo, H.S., et al., A multidisciplinary approach to optimizing care of patients treated with alpelisib. The Breast, 2022. 61: p. 156-167.
15. Curigliano, G. and R.R. Shah, Safety and tolerability of phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) inhibitors in oncology. Drug safety, 2019. 42(2): p. 247-262.
16. Riddle, M.C., et al., American Diabetes Association standards of medical care in diabetes–2019. Diabetes care, 2019. 42(Suppl 1): p. S34-S60.
17. Mayer, I., et al., Abstract PS10-35: Early intervention for and management of alpelisib (ALP)-induced hyperglycemia: Case studies from the phase III SOLAR-1 trial. Cancer Research, 2021. 81(4_Supplement): p. PS10-35-PS10-35.
18. Hopkins, B.D., et al., Suppression of insulin feedback enhances the efficacy of PI3K inhibitors. Nature, 2018. 560(7719): p. 499-503.
19. Dreno, B., et al., Algorithm for dermocosmetic use in the management of cutaneous side-effects associated with targeted therapy in oncology. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2013. 27(9): p. 1071-1080.
20. McBride, D.R., Management of aphthous ulcers. American family physician, 2000. 62(1): p. 149-154.

GEDATOLİSİB

Mehmet Maruf KAYRAN [1]

1.MOLEKÜL (KISA BİLGİ - TANIMLAMA)

Gedatolisib Pan-Class I PI3K (α/β/γ/δ) + mTORC1/2 inhibitörüdür(1). Bu molekülün antitümör etkinliği başta meme kanseri olmak üzere akciğer, kolon ve gliom gibi çeşitli kanser türlerinde değerlendirilmiştir(2). Faz I klinik denemeleri, bileşiğin güvenliğini ve farmakokinetik profilini değerlendirmiştir. Faz II klinik çalışmaları sürmekte olup, özellikle metastatik prostat kanseri ve HR+/HER2- (östrojen/progesteron reseptör pozitif, HER2 negatif) ileri evre meme kanseri gibi solid tümörlerde kombinasyon tedavileriyle etkinliği değerlendirilen bu çalışmaların kısa süre içinde sonuçlanması beklenmektedir.

2.ETKİ MEKANİZMASI

Fosfatidilinositol-3 kinaz (PI3K)/protein kinaz B/rapamisin memeli hedefi (PI3K/AKT/mTOR) sinyali, hücrelerin hayatını idame etmesi, hücre siklusunun ilerlemesi, hücre büyümesi, proliferasyonu, transkripsiyon ve translasyon gibi elzem hücresel faaliyetlerde görev alan bir sinyal yolağıdır(3). Kanser oluşumda esas düzenleyici hücre içi yolaklardan biridir. PI3K/mTOR'daki düzensizliklerin insanlarda çeşitli kanser türlerinin gelişimi ile ilişkili olduğu bilinmektedir(4). Çeşitli kanserlerin tedavisinde PI3K/mTOR inhibitörlerinin geliştirilmesi için devam eden klinik çalışmalar mevcuttur.

mTOR, PI3K ailesinde bulunan bir serin/treonin kinazdır. Hücre göçü, translasyon, protein sentezi ve sağ kalım ile beraber hücre metabolizmasının düzenlenmesinde görev alır. PI3K/AKT/mTOR yolağındaki aktivite artışları kanserde kötü prognoza ve kemoterapötik dirence yol açabilir (5).Büyüme faktörleri, hücre yüzeyi membranındaki tirozin kinaz reseptörlerine bağlanır ve hücre içi PI3K'yi indükler. PI3K'nin aktivasyonu, hücresel protein kinazları harekete geçirir ve buna bağlı olarak da bir serin/treonin kinaz olan AKT'nin de dâhil olduğu aşağı yönlü kinazları aktive eder. PI3K/mTOR yolu, kanser hücrelerinde sıklıkla aşırı aktive edilmektedir ve kanser hücrelerinin hızlı büyümesine, çoğalmasına ve metastazına katkı sağlamaktadır. Bu nedenle, PI3K/mTOR yolu kanser tedavisinde hedeflenen bir mekanizma haline gelmiştir(5).

Gedatolisib (PKI-587), PI3K ve mTOR sinyal yollarını hedef alan güçlü bir inhibitördür. Bu molekül, PI3K ile beraber mTOR u da inhibe etme özelliğiyle dikkat çeker(6). Bunun gibi çift hedefli inhibitörler her iki holoenzimin de aktif bölgesini hedef alır ve bu sayede AKT'nin hem yukarı hem de aşağı yöndeki yolunu bloke eder. PI3K'nın p110 alt birimi ile mTOR'un katalitik alanı yapısal olarak benzerdir. İkili PI3K/mTOR inhibitörleri bu benzerlikten yararlanılarak tasarlanmaktadır(7). Gedatolisib, ATP ile rekabet eden ve geri dönüşümlü bir çift PI3K/mTOR inhibitörüdür. Diğer çift PI3K/mTOR inhibitörleri, PAM yolak düğümlerini eşit olmayan şekilde hedeflemektedir (örneğin, daktolisib PI3Kβ'ya karşı daha az

[1] Uzm. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, drmaruf.65@gmail.com, ORCID iD: 0009-0002-6838-8657

DOI: 10.37609/akya.4435.c21726

Tablo 2.Yan Etkiler ve Yönetimi

Yan Etki	Sıklık / Özellik	Yönetim	Doz Yaklaşımı
Stomatit / Mukozit	En sık, doz kısıtlayıcı, erken dönemde	Deksametazon gargara, oral hijyen, topikal anestezikler, antifungal (gerektiğinde)	Grade 1–2: devam; Grade ≥3: tedaviye ara ver, doz azalt
Hiperglisemi	PI3K ilişkili, klinik olarak önemli	HbA1c ve açlık glukoz takibi, diyet, metformin ± insülin	Grade 1–2: devam; Grade ≥3: tedaviye ara ver
Diyare	Sık, genellikle hafif-orta	Loperamid, hidrasyon, elektrolit desteği	Grade 1–2: devam; Grade ≥3: tedaviye ara ver
Bulantı / Kusma	Sık	5-HT3 antagonistleri (ondansetron vb.), destek Tedavi	Şiddetli ise tedaviye ara ver
Döküntü (Rash)	Makülopapüler, kombinasyonda artabilir	Topikal kortikosteroid, antihistaminik, gerekirse sistemik steroid	Grade ≥3: tedaviye ara ver / doz azalt
Nötropeni	Özellikle CDK4/6 kombinasyonunda	Hemogram takibi, G-CSF (gerektiğinde)	Grade ≥3: tedaviye ara ver
Anemi / Trombositopeni	Genellikle hafif-orta	Destek tedavi, izlem	Şiddetli ise doz azaltımı
Hepatotoksisite	AST/ALT artışı	KCFT takibi	Grade ≥3: tedaviye ara ver, doz azalt
Elektrolit bozuklukları	Hipofosfatemi vb.	Elektrolit takibi, replasman	Şiddetli ise tedaviye ara ver
Non-infeksiyöz pnömonit	Nadir fakat ciddi	Steroid tedavisi, pulmonoloji değerlendirme	Tedavi kesilebilir

tın öngörülmesinde belirleyici olabilir. Bu bağlamda, translasyonel çalışmalar ve biyobelirteç odaklı alt grup analizleri, gedatolisib'in klinik kullanımını optimize etmede önemli rol oynayacaktır. Gedatolisib'in potansiyel kullanım alanları meme kanseri ile sınırlı olmayıp, yumurtalık kanseri, endometrium kanseri ve diğer solid tümörlerde de araştırılmaya devam etmektedir. PI3K/AKT/mTOR yolunun farklı tümör tiplerinde heterojen aktivasyon paternleri göstermesi, bu ajanın tümör-spesifik kombinasyon stratejileriyle değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır. Bu doğrultuda, kemoterapi, hedefe yönelik ajanlar veya immünoterapi ile kombinasyon yaklaşımları gelecekteki araştırmaların odak noktalarından biri olacaktır.

Sonuç olarak, gedatolisib hedefe yönelik kanser tedavileri alanında önemli bir terapötik aday olarak klinik geliştirme sürecini sürdürmektedir. Devam eden ve gelecekte tamamlanacak faz III çalışmaların sonuçları, ilacın klinik etkinliğini, güvenlilik profilini ve optimal kullanım alanlarını daha net biçimde ortaya koyacaktır. Bu veriler ışığında gedatolisib'in, özellikle tedavi seçenekleri sınırlı olan hasta gruplarında, kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının bir parçası hâline gelmesi olasıdır.

KAYNAKLAR

1. Venkatesan AM, Dehnhardt CM, Delos Santos E, Chen Z, Dos Santos O, Ayral-Kaloustian S, et al. Bis (morpholino-1, 3, 5-triazine) derivatives: potent adenosine 5′-triphosphate competitive phosphatidylinositol-3-kinase/mammalian target of rapamycin inhibitors: discovery of compound 26 (PKI-587), a highly efficacious dual inhibitor. 2010;53(6):2636-45.
2. Aptullahoğlu EJOKAÜFBED. Kanser Tedavisinde PI3K/AKT/mTOR Yolunun Hedeflenmesi: Yeni Nesil mTOR İnhibitörlerine Güncel Bir Değerlendirme. 2025;8(4):2006-38.
3. VICIL S, ARSLAN MJBY. EPİGENETİK BİYOKİMYA: DNA METİLASYONU, MİRNA'LAR, HÜCRESEL SİNYAL AĞLARI VE MİKROBİYAL ETKİLEŞİMLER.
4. Liu GY, Jouandin P, Bahng RE, Perrimon N, Sabatini DMJNC. An evolutionary mechanism to assimilate new nutrient sensors into the mTORC1 pathway. 2024;15(1):2517.
5. Fruman DA, Chiu H, Hopkins BD, Bagrodia S, Cantley LC, Abraham RT. The PI3K Pathway in Human Disease. Cell. 2017 Aug 10;170(4):605-635. doi: 10.1016/j.cell.2017.07.029. PMID: 28802037; PMCID: PMC5726441.

6. D'amato V, Rosa R, D'amato C, Formisano L, Marciano R, Nappi L, et al. The dual PI3K/mTOR inhibitor PKI-587 enhances sensitivity to cetuximab in EGFR-resistant human head and neck cancer models. 2014;110(12):2887-95.
7. DIENSTMANN, Rodrigo, et al. Picking the point of inhibition: a comparative review of PI3K/AKT/mTOR pathway inhibitors. Molecular cancer therapeutics, 2014, 13.5: 1021-1031.
8. Mallon R, Feldberg LR, Lucas J, Chaudhary I, Dehnhardt C, Santos ED, et al. Antitumor efficacy of PKI-587, a highly potent dual PI3K/mTOR kinase inhibitor. 2011;17(10):3193-203.
9. Colombo I, Genta S, Martorana F, Guidi M, Frattini M, Samartzis EP, et al. Phase I dose-escalation study of the dual PI3K-mTORC1/2 inhibitor gedatolisib in combination with paclitaxel and carboplatin in patients with advanced solid tumors. 2021;27(18):5012-9.
10. Layman R, Rugo HS, Wesolowski R, Han H, Specht JM, Dees EC, et al. Abstract P4-08-25: Overall survival in patients with HR+/HER2-advanced breast cancer treated in a phase 1b trial evaluating gedatolisib in combination with palbociclib and endocrine therapy. 2025;31(12_Supplement):P4-08-25-P4-08-25.
11. Bernard-Tessier A, Piulats J, Esteban-Villarrubia J, Cackowski F, Mahammedi H, Ramirez SP, et al. 2445P Phase I/II study of gedatolisib in combination with darolutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). 2025;36:S1327-S8.
12. Kim JW, Park YH, Ahn HK, Bae J, Park S-Y, Chae H, et al. Phase II study of trastuzumab-pkrb plus gedatolisib in patients with HER2-positive metastatic breast cancer who progressed after 2 or more HER2-directed chemotherapies (KM-10A/KCSG BR18-13). American Society of Clinical Oncology; 2025.
13. Rossetti S, Broege A, MacNeil I, Rich B, Molden J, Sullivan B, et al. Gedatolisib, a well-tolerated pan-PI3K/mTOR inhibitor, exhibits potent therapeutic effects on endometrial cancer models regardless of their PI3K pathway mutational status. 2023;83(7_Supplement):4928-.
14. Hurvitz S, Pistilli B, Kaklamani V, Layman RM, Cortés J, Park KH, et al. Abstract CT258: A randomized, open-label, phase 3 study of fulvestrant and CDK4/6 inhibitors with or without gedatolisib as first-line treatment in patients with HR+/HER2-advanced breast cancer (VIKTORIA-2). 2025;85(8_Supplement_2):CT258-CT.
15. Panwar V, Singh A, Bhatt M, Tonk RK, Azizov S, Raza AS, et al. Multifaceted role of mTOR (mammalian target of rapamycin) signaling pathway in human health and disease. Signal Transduction and Targeted Therapy. 2023;8(1):375.
16. Del Campo JM, Birrer M, Davis C, Fujiwara K, Gollerkeri A, Gore M, et al. A randomized phase II non-comparative study of PF-04691502 and gedatolisib (PF-05212384) in patients with recurrent endometrial cancer. 2016;142(1):62-9.
17. Layman RM, Han HS, Rugo HS, Stringer-Reasor EM, Specht JM, Dees EC, et al. Gedatolisib in combination with palbociclib and endocrine therapy in women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: results from the dose expansion groups of an open-label, phase 1b study. The Lancet Oncology. 2024;25(4):474-87.
18. Manning BD, Toker AJC. AKT/PKB signaling: navigating the network. 2017;169(3):381-405.
19. Shapiro GI, Bell-McGuinn KM, Molina JR, Bendell J, Spicer J, Kwak EL, et al. First-in-human study of PF-05212384 (PKI-587), a small-molecule, intravenous, dual inhibitor of PI3K and mTOR in patients with advanced cancer. 2015;21(8):1888-95.
20. Rossetti S, Broege A, Sen A, Khan S, MacNeil I, Molden J, et al. Gedatolisib shows superior potency and efficacy versus single-node PI3K/AKT/mTOR inhibitors in breast cancer models. 2024;10(1):40.
21. Curigliano G, Shapiro GI, Kristeleit RS, Abdul Razak AR, Leong S, Alsina M, et al. A Phase 1B open-label study of gedatolisib (PF-05212384) in combination with other anti-tumour agents for patients with advanced solid tumours and triple-negative breast cancer. British journal of cancer. 2023;128(1):30-41.

LAROTRECTİNİB

Haydar Çağatay YÜKSEL [1]

GİRİŞ

Nörotrofik tirozin reseptör kinaz gen ailesi (NTRK1, NTRK2 ve NTRK3) tarafından kodlanan TRKA, TRKB ve TRKC reseptörleri fizyolojik olarak nörotrofin ligandlarına yanıt veren reseptör tirozin kinazlardır ve hücresel sağkalım ile diferansiyasyonda rol oynar(1). NTRK gen füzyonları çok sayıda solid tümörde tanımlanmış olmakla birlikte genel prevalans düşüktür. Geniş serilerde akciğer, kolorektal, kolanjiyokarsinom ve melanom gibi sık kanserlerde sıklık genellikle %1'in altındadır (1, 2).Buna karşılık bazı nadir histolojik alt tiplerde belirgin zenginleşme görülür; sekretuar meme karsinomu ile infantil fibrosarkom gibi tümörlerde NTRK füzyonları çoğu olguda hastalığın temel sürücü genetik olayıdır(3). Bu dağılım NTRK füzyonlarının yaygın kanserlerde nadir fakat biyolojik olarak güçlü bir moleküler alt grup oluşturduğunu göstermektedir(2). Füzyonların yaygın tümörlerde düşük prevalansı nedeniyle klinik geliştirme süreci histolojiye göre değil moleküler değişikliğe göre planlanan pan-kanser basket çalışmalar üzerinden yürütülmüş ve bu yaklaşım tümör-agnostik tedavi paradigmasının temelini oluşturmuştur(1, 4).

ETKİ MEKANİZMASI

NTRK1/2/3 genleri tropomyosin receptor kinase ailesinin (TRKA/TRKB/TRKC) transmembran reseptör tirozin kinazlarını kodlar ve fizyolojik olarak sinir sistemi gelişimi, nöronal sağkalım ve farklılaşma gibi süreçlerde nörotrofin sinyallemesini iletir (5, 6). Onkojenik durum esas olarak NTRK genlerinin çeşitli partner genlerle füzyona girmesiyle ortaya çıkar; bu füzyonlar TRK'nin kinaz domenini korurken partner genin dimerizasyon/oligomerizasyon kapasitesi ve/veya promotor aktivitesi üzerinden liganddan bağımsız, konstitütif TRK aktivasyonu oluşturur. Sonuçta MAPK/ERK ve PI3K/AKT gibi aşağı-akım proliferasyon ve anti-apoptoz yolakları sürekli çalışır; tümör hücresi "tek sürücüye bağımlı" (oncogene addiction) hale gelir ve TRK inhibisyonuna belirgin duyarlılık gelişir (6)Larotrectinib bu biyolojiyi hedefleyen, TRKA/B/C'ye yüksek seçicilikle bağlanan ATP-kompetitif bir inhibitördür; preklinik olarak TRKA kinaz aktivitesini düşük nanomolar aralıkta baskıladığı ve geniş kinaz panelinde seçiciliğinin yüksek olduğu gösterilmiştir(7). Klinik olarak bu seçicilik iki önemli fenotipe yansır: çok farklı histolojilerde benzer ve hızlı yanıtların görülebilmesi (tümör-agnostik etki) ve off-target kinaz inhibisyonunun sınırlı olması nedeniyle toksisite profilinin görece hafif kalması (6, 7). Bu mekanistik çerçeve larotrectinibin TRK füzyon pozitif hastalarda yaş ve tümör kökeninden bağımsız yüksek ve kalıcı yanıtlar üretebilmesinin biyolojik temelini açıklar.

ETKİNİK ÇALIŞMALARI

Larotrectinibin klinik geliştirme programı erişkin hastalarda yürütülen faz I LOXO-TRK-14001 çalış-

[1] Uzm. Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Tıbbi Onkoloji BD., hcyuksel@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-8857-2983

DOI: 10.37609/akya.4435.c21727

Hematolojik toksisiteler (özellikle anemi ve nötropeni) çoğunlukla düşük-orta şiddettedir; ancak pooled veride grade ≥3 aneminin %10, nötrofil azalmasının %5 düzeyinde görülebilmesi nedeniyle tam kan sayımı izlemi ve klinik semptomlara göre destek tedavisi (ör. demir/B12-folat eksikliği ayırıcı tanısı, notropenide enfeksiyon değerlendirmesi ve geçici tedavi arası) önemlidir (3).

Gerçek yaşamda da nötropeni ve transaminitin %15 ile en sık olaylar arasında olması, özellikle yoğun ön-tedavili hastalarda laboratuvar izlem disiplininin korunması gerektiğini düşündürür. Nörolojik/santral etkiler klinikte en çok baş dönmesi, daha nadiren konsantrasyon bozukluğu karşımıza çıkar; bu nedenle tedavinin başlangıç döneminde hastaya araç-makine kullanımı ve düşme riski açısından danışmanlık verilmesi yerinde olur. GIS yan etkileri (bulantı, kusma) başlangıç döneminde antiemetik, hidrasyon, diyarede uygun antidiyareik yaklaşım ve konstipasyonda laksatif/yaşam tarzı düzenlemeleri ile çoğu hastada tedavi kesmeden kontrol sağlanabilir; faz çalışmalarında bu semptomların sık ancak çoğunlukla düşük dereceli olduğu desen dikkat çekicidir(3, 4, 6).

Son olarak, kemik kırıkları "nadir fakat klinik mesajı olan" bir başlıktır: SPAINTRK'de grade 3 kaburga kırığı ciddi yan etkiler arasında yer almış, ayrıca sınıf etkisi olabileceği ve yakın izlemin gerekebileceği belirtilmiştir. Bu nedenle özellikle pediatrik olgu riskli erişkinlerde (osteoporoz, uzun süreli steroid, metastatik kemik tutulumu vb.) başlangıç risk değerlendirmesi ve düşme/kırık önleme danışmanlığı pratikte değerli olur (12).

KAYNAKLAR

1. DeVita Jr VT, Rosenberg SA, Lawrence TS. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: eBook without Multimedia: Lippincott Williams & Wilkins; 2022.
2. Yan P, Dai X, Zhang F, Dong Y, Shi H, Han A. NTRK expression and its clinical significance in pancreatic neuroendocrine tumors. Discover Oncology. 2025;16(1):1647.
3. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, Farago AF, Albert CM, Rohrberg KS, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. Lancet Oncol. 2020;21(4):531-40.
4. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. N Engl J Med. 2018;378(8):731-9.
5. Amatu A, Sartore-Bianchi A, Bencardino K, Pizzutilo EG, Tosi F, Siena S. Tropomyosin receptor kinase (TRK) biology and the role of NTRK gene fusions in cancer. Ann Oncol. 2019;30(Suppl_8):viii5-viii15.
6. Han S-Y. TRK inhibitors: tissue-agnostic anti-cancer drugs. Pharmaceuticals. 2021;14(7):632.
7. Theik NWY, Muminovic M, Alvarez-Pinzon AM, Shoreibah A, Hussein AM, Raez LE. NTRK Therapy among Different Types of Cancers, Review and Future Perspectives. International Journal of Molecular Sciences. 2024;25(4):2366.
8. Laetsch TW, DuBois SG, Mascarenhas L, Turpin B, Federman N, Albert CM, et al. Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study. The Lancet Oncology. 2018;19(5):705-14.
9. Hong DS, Xu RH, Shen L, Dierselhuis MP, Orbach D, McDermott R, et al. Efficacy and safety of larotrectinib as first-line treatment for patients with TRK fusion cancer. ESMO Open. 2025;10(6):105110.
10. Elghawy O, Barsouk A, Heidlauf A, Chen S, Cohen RB, Sun L. Single-Institution Experience of Larotrectinib Therapy for Patients With NTRK Fusion-Positive Thyroid Carcinoma. J Endocr Soc. 2024;8(10):bvae158.
11. Qi C, Shen L, Andre T, Chung HC, Cannon TL, Garralda E, et al. Efficacy and safety of larotrectinib in patients with TRK fusion gastrointestinal cancer. European Journal of Cancer. 2025;220:115338.
12. Hernando J, Lopez C, Garcia-Alvarez A, Aguín Losada S, Martínez-Sáez O, Gonzalez-Perez C, et al. Larotrectinib in patients with tropomyosin receptor kinase fusion solid tumors in Spain (SPAINTRK). European Journal of Cancer. 2026;236.
13. Garcia-Foncillas J, Bokemeyer C, Italiano A, Keating K, Paracha N, Fellous M, et al. Indirect Treatment Comparison of Larotrectinib versus Entrectinib in Treating Patients with TRK Gene Fusion Cancers. Cancers. 2022;14(7):1793.
14. Administiration FaD. Drug Data of Larotrectinib 2018 [Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/211710s010lbl.pdf.

ENREKTİNİB

Kamuran YÜCEER [1]

GİRİŞ

Son yirmi yılda onkolojide yaşanan paradigma değişimi, kanserin yalnızca histolojik kökenine göre değil, aynı zamanda altta yatan moleküler alterasyonlara göre sınıflandırılması ve tedavi edilmesi anlayışını beraberinde getirmiştir.

Klinik sekanslama teknolojilerindeki (özellikle yeni nesil sekanslama; NGS) ilerlemeler, kanserlerin çok farklı histolojik alt tiplerinde ortak moleküler sürücülerin bulunabildiğini göstermiştir. Bu gelişme, tedavi seçiminde tümörün yalnızca çıktığı organın değil, aynı zamanda taşıdığı hedeflenebilir genetik değişikliklerin belirleyici olmasına yol açmıştır.

Bu çerçevede, RET, FGFR1, FGFR2, FGFR3 ve NRG1'i içeren tekrarlayan gen füzyonları ile MET, ERBB2, PIK3CA ve AKT gibi genlerdeki aktive edici mutasyonlar, birden fazla kanser türünde gözlenebilen ve farmakolojik inhibisyona uygun sürücüler olarak öne çıkmaktadır. Bu biyolojik gerçeklik, "kişiselleştirilmiş kanser tedavisi" yaklaşımlarının klinik pratiğe entegrasyonunu hızlandırmıştır (1).

NTRK füzyonları TRK reseptör tirozin kinazlarının konstitütif aktivasyonuna yol açarak proliferasyon ve sağkalımı destekleyen sinyal yolaklarını uyarır. Bu biyolojik altyapı, TRK hedefli inhibitörlerin çok farklı tümör tiplerinde benzer şekilde etkin olabilmesini açıklamaktadır (2).

Entrektinib, TRK A/B/C (TRKA, TRKB, TRKC) ile birlikte ROS1 ve ALK kinazlarını inhibe eden, oral biyoyararlanımı yüksek ve santral sinir sistemi (SSS) penetrasyonu belirgin bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Bu özellikleri sayesinde NTRK füzyon-pozitif solid tümörlerde ve ROS1 füzyon-pozitif küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) klinik kullanım alanı bulmuştur (2). Entrektinibin klinik etkinlik ve güvenliliğine ilişkin kanıt gövdesi; erken faz doz artırma çalışmalarından (ALKA-372-001 ve STARTRK-1) elde edilen güvenlilik/farmakokinetik veriler ile etkinlik sinyalinin gösterilmesini (2), bunu takiben STARTRK-2'nin dahil edildiği entegre analizlerde NTRK füzyon-pozitif solid tümörlerde tümör-agnostik etkinliğin (3) ve ROS1 füzyon-pozitif KHDAK'te sistemik ve intrakraniyal etkinliğin (4) ayrıntılandırılmasını kapsamaktadır. Hasta bildirimi sonuçları STARTRK-2 alt analizleriyle değerlendirilmiş (5), pediatrik ve genç erişkin popülasyonda hedeflenebilir aberasyon taşıyan solid ve primer SSS tümörlerinde etkinlik/güvenlilik STARTRK-NG ile raporlanmış (6), modern biyobelirteç odaklı prospektif tarama yaklaşımını yansıtan BFAST çalışması ise ROS1-pozitif ileri KHDAK'te entrektinibin güncel kanıt hattını güçlendirmiştir (7). Böylece entrektinibin klinik konumu, farklı popülasyon ve tasarımlarda üretilen çok katmanlı klinik veri ile desteklenmiştir (2-5, 7, 8).

[1] Arş. Gör. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji BD., drkamuranaltiparmak@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-7721-5646

DOI: 10.37609/akya.4435.c21728

KAYNAKLAR

1. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. Nat Rev Clin Oncol. 2018;15(12):731-47.
2. Drilon A, Siena S, Ou SI, Patel M, Ahn MJ, Lee J, et al. Safety and Antitumor Activity of the Multitargeted Pan-TRK, ROS1, and ALK Inhibitor Entrectinib: Combined Results from Two Phase I Trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). Cancer Discov. 2017;7(4):400-9.
3. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. Lancet Oncol. 2020;21(2):271-82.
4. Schram AM, Chang MT, Jonsson P, Drilon A. Fusions in solid tumours: diagnostic strategies, targeted therapy, and acquired resistance. Nat Rev Clin Oncol. 2017;14(12):735-48.
5. Paz-Ares L, Barlesi F, Siena S, Ahn MJ, Drilon A, Conley A, et al. Patient-reported outcomes from STARTRK-2: a global phase II basket study of entrectinib for ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer and NTRK fusion-positive solid tumours. ESMO Open. 2021;6(3):100113.
6. Desai AV, Robinson GW, Gauvain K, Basu EM, Macy ME, Maese L, et al. Entrectinib in children and young adults with solid or primary CNS tumors harboring NTRK, ROS1, or ALK aberrations (STARTRK-NG). Neuro-oncology. 2022;24(10):1776-89.
7. Peters S, Gadgeel SM, Mok T, Nadal E, Kilickap S, Swalduz A, et al. Entrectinib in ROS1-positive advanced non-small cell lung cancer: the phase 2/3 BFAST trial. Nat Med. 2024;30(7):1923-32.
8. Desai AV, Robinson GW, Gauvain K, Basu EM, Macy ME, Maese L, et al. Entrectinib in children and young adults with solid or primary CNS tumors harboring NTRK, ROS1, or ALK aberrations (STARTRK-NG). Neuro Oncol. 2022;24(10):1776-89.
9. Nakagawara A. Trk receptor tyrosine kinases: a bridge between cancer and neural development. Cancer letters. 2001;169(2):107-14.
10. Soppet D, Escandon E, Maragos J, Middlemas DS, Reid SW, Blair J, et al. The neurotrophic factors brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 are ligands for the trkB tyrosine kinase receptor. Cell. 1991;65(5):895-903.
11. Postigo A, Calella AM, Fritzsch B, Knipper M, Katz D, Eilers A, et al. Distinct requirements for TrkB and TrkC signaling in target innervation by sensory neurons. Genes Dev. 2002;16(5):633-45.
12. Boulle F, Kenis G, Cazorla M, Hamon M, Steinbusch HW, Lanfumey L, et al. TrkB inhibition as a therapeutic target for CNS-related disorders. Progress in neurobiology. 2012;98(2):197-206.
13. Rolfo C, Ruiz R, Giovannetti E, Gil-Bazo I, Russo A, Passiglia F, et al. Entrectinib: a potent new TRK, ROS1, and ALK inhibitor. Expert Opin Investig Drugs. 2015;24(11):1493-500.
14. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. N Engl J Med. 2018;378(8):731-9.
15. Russo M, Misale S, Wei G, Siravegna G, Crisafulli G, Lazzari L, et al. Acquired Resistance to the TRK Inhibitor Entrectinib in Colorectal Cancer. Cancer Discov. 2016;6(1):36-44.
16. Drilon A, Li G, Dogan S, Gounder M, Shen R, Arcila M, et al. What hides behind the MASC: clinical response and acquired resistance to entrectinib after ETV6-NTRK3 identification in a mammary analogue secretory carcinoma (MASC). Ann Oncol. 2016;27(5):920-6.
17. Doebele RC, Davis LE, Vaishnavi A, Le AT, Estrada-Bernal A, Keysar S, et al. An Oncogenic NTRK Fusion in a Patient with Soft-Tissue Sarcoma with Response to the Tropomyosin-Related Kinase Inhibitor LOXO-101. Cancer Discov. 2015;5(10):1049-57.
18. Sartore-Bianchi A, Ardini E, Bosotti R, Amatu A, Valtorta E, Somaschini A, et al. Sensitivity to Entrectinib Associated With a Novel LMNA-NTRK1 Gene Fusion in Metastatic Colorectal Cancer. J Natl Cancer Inst. 2016;108(1).
19. Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R, Barlesi F, Krebs MG, Shaw AT, et al. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1–2 trials. The Lancet Oncology. 2020;21(2):261-70.
20. Fuse MJ, Okada K, Oh-Hara T, Ogura H, Fujita N, Katayama R. Mechanisms of Resistance to NTRK Inhibitors and Therapeutic Strategies in NTRK1-Rearranged Cancers. Mol Cancer Ther. 2017;16(10):2130-43.
21. Bargas S, Mc Leer A, Mondet J, Chabre O, Laramas M. An impressive response with larotrectinib in a patient with a papillary thyroid carcinoma harboring an SQSTM1-NTRK1 fusion. Eur J Endocrinol. 2022;186(4):K5-k8.
22. Zito Marino F, Buono S, Montella M, Giannatiempo R, Messina F, Casaretta G, et al. NTRK gene aberrations in triple-negative breast cancer: detection challenges using IHC, FISH, RT-PCR, and NGS. J Pathol Clin Res. 2023;9(5):367-77.
23. Cheng DT, Mitchell TN, Zehir A, Shah RH, Benayed R, Syed A, et al. Memorial Sloan Kettering-Integrated Mutation Profiling of Actionable Cancer Targets (MSK-IMPACT): A Hybridization Capture-Based Next-Generation Sequencing Clinical Assay for Solid Tumor Molecular Oncology. J Mol Diagn. 2015;17(3):251-64.
24. Tognon C, Knezevich SR, Huntsman D, Roskelley CD, Melnyk N, Mathers JA, et al. Expression of the ETV6-NTRK3 gene fusion as a primary event in human secretory breast carcinoma. Cancer Cell. 2002;2(5):367-76.
25. Knezevich SR, McFadden DE, Tao W, Lim JF, Sorensen PH. A novel ETV6-NTRK3 gene fusion in congenital fibrosarcoma. Nat Genet. 1998;18(2):184-7.
26. Vaishnavi A, Capelletti M, Le AT, Kako S, Butaney M, Ercan D, et al. Oncogenic and drug-sensitive NTRK1 rearrangements in lung cancer. Nat Med. 2013;19(11):1469-72.
27. Amatu A, Sartore-Bianchi A, Siena S. NTRK gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types. ESMO Open. 2016;1(2):e000023.
28. Stransky N, Cerami E, Schalm S, Kim JL, Lengauer C. The landscape of kinase fusions in cancer. Nat Commun. 2014;5:4846.
29. Greco A, Miranda C, Pierotti MA. Rearrangements of NTRK1 gene in papillary thyroid carcinoma. Mol Cell Endocrinol. 2010;321(1):44-9.
30. Yeh I, Tee MK, Botton T, Shain AH, Sparatta AJ, Gagnon A, et al. NTRK3 kinase fusions in Spitz tumours. J Pathol. 2016;240(3):282-90.
31. Haller F, Knopf J, Ackermann A, Bieg M, Kleinheinz K, Schlesner M, et al. Paediatric and adult soft tissue sarcomas with NTRK1 gene fusions: a subset of spindle cell sarcomas unified by a prominent myopericytic/haemangiopericytic pattern. J Pathol. 2016;238(5):700-10.
32. Frattini V, Trifonov V, Chan JM, Castano A, Lia M, Abate F, et al. The integrated landscape of driver genomic alterations in glioblastoma. Nat Genet. 2013;45(10):1141-9.
33. Hechtman JF, Benayed R, Hyman DM, Drilon A, Zehir A, Frosina D, et al. Pan-Trk Immunohistochemistry Is an Efficient and Reliable Screen for the Detection of NTRK Fusions. Am J Surg Pathol. 2017;41(11):1547-51.
34. Drilon A, Chiu CH, Fan Y, Cho BC, Lu S, Ahn MJ, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Entrectinib in ROS1 Fusion-Posi-

tive NSCLC. JTO Clin Res Rep. 2022;3(6):100332.
35. Quintanilha JCF, de Sousa VM, Visacri MB, Amaral LS, Santos RMM, Zambrano T, et al. Involvement of cytochrome P450 in cisplatin treatment: implications for toxicity. Cancer chemotherapy and pharmacology. 2017;80(2):223-33.
36. Cui Z, Zhai Z, Xie D, Wang L, Cheng F, Lou S, et al. From genomic spectrum of NTRK genes to adverse effects of its inhibitors, a comprehensive genome-based and real-world pharmacovigilance analysis. Frontiers in Pharmacology. 2024;15:1329409.
37. Liu D, Flory J, Lin A, Offin M, Falcon C, Murciano-Goroff Y, et al. Characterization of on-target adverse events caused by TRK inhibitor therapy. Annals of Oncology. 2020;31(9):1207-15.
38. Dziadziuszko R, Krebs MG, De Braud F, Siena S, Drilon A, Doebele RC, et al. Updated integrated analysis of the efficacy and safety of entrectinib in locally advanced or metastatic ROS1 fusion–positive non–small-cell lung cancer. Journal of Clinical Oncology. 2021;39(11):1253-63.
39. Koyama K, Iwamoto H, Takahashi K, Okada T, Kawabata H, Kitano Y, et al. Cognitive and ataxic adverse events following entrectinib treatment in NTRK1 fusion gene-positive intrahepatic cholangiocarcinoma: a case report. Clinical Journal of Gastroenterology. 2025;18(1):183-7.
40. Lanier JB, Mote MB, Clay EC. Evaluation and management of orthostatic hypotension. American family physician. 2011;84(5):527-36.
41. Li W, Wen K, Zhu W, Luo S. A real-world analysis of tyrosine receptor kinase inhibitor-related toxicities in cancer treatment. Personalized Medicine. 2023;20(6):485-91.
42. Hong DS, Drilon A, Wirth LJ. Efficacy and safety of NTRK inhibitors in patients with NTRK fusion-positive lung and thyroid cancers. Clin Adv Hematol Oncol. 2024;22:1-20.
43. Otsu Y, Kata Y, Takayasu H, Inoue S, Kaneko T. Entrectinib-Induced Heart Failure in a Patient With Metastatic Lung Adenocarcinoma: A Case Report. Cureus. 2022;14(12):e32174.
44. Majeed MN, Venkatesan S, Papadatos-Pastos D, Ahmad T, Forster M, Demetriades P, et al. Entrectinib-Induced Myocarditis and Acute Heart Failure Responding to Steroid Treatment: A Case Report. JTO Clin Res Rep. 2024;5(12):100746.
45. Liu D, Flory J, Lin A, Offin M, Falcon CJ, Murciano-Goroff YR, et al. Characterization of on-target adverse events caused by TRK inhibitor therapy. Ann Oncol. 2020;31(9):1207-15.
46. Igel LI, Kumar RB, Saunders KH, Aronne LJ. Practical use of pharmacotherapy for obesity. Gastroenterology. 2017;152(7):1765-79.
47. Kawamura K, Kawamura N, Mulders SM, Sollewijn Gelpke MD, Hsueh AJ. Ovarian brain-derived neurotrophic factor (BDNF) promotes the development of oocytes into preimplantation embryos. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005;102(26):9206-11.
48. Hirose M, Kuroda Y, Murata E. NGF/TrkA Signaling as a Therapeutic Target for Pain. Pain Pract. 2016;16(2):175-82.

REPOTRECTİNİB

Talat AYKUT [1]

MOLEKÜL

Repotrectinib, proto-onkogen ROS1, tropomiyozin reseptör kinazları (TRKA, TRKB, TRKC) ve anaplastik lenfoma kinaz (ALK) füzyonlarını hedefleyen, oral yoldan uygulanan, yeni nesil ve yüksek potentli bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Molekül, özellikle birinci ve ikinci nesil tirozin kinaz inhibitörleri sonrası gelişen on-target direnç mutasyonlarını aşmaya yönelik rasyonel ilaç tasarımı ile geliştirilmiş olup, üç boyutlu makrosiklik bir yapıya sahiptir. (1)

Repotrectinib'in ayırt edici yapısal özelliklerinden biri, geleneksel kinaz inhibitörlerine kıyasla daha düşük moleküler ağırlığa (355.37 Da) ve kompakt moleküler konformasyona sahip olmasıdır. Bu küçük ve rijit makrosiklik yapı, ilacın kinazın ATP bağlanma cebine daha derin ve özgül şekilde yerleşmesini sağlar. Bu yapısal avantaj, özellikle solvent-front mutasyonları gibi hacimsel değişiklik oluşturan mutasyonların varlığında dahi bağlanma kapasitesinin korunmasına olanak tanır. (2,3)

Bu yapısal özellikler sayesinde repotrectinib, ROS1 G2032R veya TRKA G595R gibi klasik TKI tedavilerine direnç gelişiminde rol oynayan mutasyonlar varlığında da etkinliğini sürdürebilmektedir. (2) Ayrıca molekülün farmakokinetik özellikleri ve küçük moleküler yapısı, santral sinir sistemi penetrasyonunu artırarak beyin metastazı olan hastalarda intrakraniyal hastalık kontrolü açısından önemli bir avantaj sağlar. (4)

Repotrectinib, ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından Kasım 2023'te ROS1 pozitif küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tedavisi için, Haziran 2024'te ise NTRK füzyon pozitif solid tümörler (≥12 yaş) için onay almıştır. (5)

ETKİ MEKANİZMASI

Repotrectinib, ROS1, NTRK ve ALK tirozin kinazlarının ATP bağlanma bölgesine kompetitif olarak bağlanarak bu kinazların fosforilasyon aktivitesini inhibe eder. Bu inhibisyon sonucunda, tümör hücre proliferasyonu ve hücresel sağkalım için kritik olan aşağı akım sinyal yolakları baskılanır. Özellikle MAPK/ERK ve PI3K/AKT yolaklarının inhibisyonu, hücre siklusunun durmasına ve apoptozun indüklenmesine yol açar. (6)

Repotrectinib'i önceki nesil tirozin kinaz inhibitörlerinden ayıran en önemli özellik, makrosiklik ve kompakt moleküler yapısıdır. Bu yapı, molekülün ATP bağlanma cebine daha derin yerleşmesine ve kinaz cebindeki yapısal değişikliklerden daha az etkilenmesine olanak tanır. Bu nedenle özellikle solvent-front mutasyonları varlığında etkinliğini koruyabilmektedir. (2) ROS1 G2032R ve NTRK G595R mutasyonları, klasik TKI tedavilerine direnç gelişiminde en sık sorumlu mutasyonlar arasında yer alır ve repotrectinib bu mutasyonlara karşı anlamlı inhibitör aktivite gösterebilir. (7)

Molekülün bağlanma sırasında düşük entropi kaybı göstermesi, hedef proteine bağlanma afinitesinin artmasına katkı sağlar. Repotrectinib'in çözel-

[1] Uzm. Dr., Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Tıbbı Onkoloji BD. talat_aykut@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-9614-0651

DOI: 10.37609/akya.4435.c21729

bir Grade 4 nörolojik toksisite gelişmesi durumunda tedavinin kalıcı olarak kesilmesi önerilir. (5,11,16,21)

Hepatotoksisite gelişmesi durumunda AST veya ALT düzeylerinin normal üst sınırın 5–20 katına yükselmesi (Grade 3) halinde tedavi geçici olarak kesilmeli ve değerler Grade ≤1 düzeyine geriledikten sonra doz azaltılarak tedaviye devam edilmelidir. AST veya ALT düzeylerinin normal üst sınırın 20 katından fazla yükselmesi (Grade 4) durumunda tedavinin kalıcı olarak kesilmesi önerilmektedir. (16,17,20)

Kreatin kinaz yükselmesi çoğunlukla asemptomatik olup Grade 1–2 düzeyinde tedaviye devam edilebilir. Semptomatik CK yükselmesi veya Grade ≥3 artış durumunda tedavi geçici olarak kesilmeli ve değerler düzeldikten sonra doz azaltımı ile tedaviye devam edilmelidir. (16,22)

Repotrectinib metabolizması CYP3A4 üzerinden gerçekleşmektedir. Güçlü CYP3A4 inhibitörleri repotrectinib plazma düzeylerini anlamlı derecede artırarak toksisite riskini yükseltebilir. (16,23) Bu nedenle güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Zorunlu birlikte kullanım durumunda repotrectinib dozunun azaltılması düşünülmelidir.

Repotrectinib CYP3A4 indükleyici özellik gösterebildiğinden hormonal kontraseptiflerin etkinliğini azaltabilir. (16) Bu nedenle tedavi süresince ve tedavi kesildikten sonra en az 3 hafta boyunca bariyer kontrasepsiyon yöntemlerinin kullanılması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Drilon A, Ou SI, Cho BC, Kim DW, Lee J, Lin JJ, et al. Repotrectinib (TPX-0005) is a next-generation ROS1/TRK/ALK inhibitor that potently inhibits ROS1/TRK/ALK solvent-front mutations. Cancer Discov. 2018;8(10):1227–1236. doi:10.1158/2159-8290.CD-18-0484.
2. Murray BW, Rogers E, Zhai D, Deng W, Chen X, Sprengeler PA, et al. Molecular characteristics of repotrectinib that enable potent inhibition of TRK fusion proteins and resistant mutations. Mol Cancer Ther. 2021;20(12):2446–2456. doi:10.1158/1535-7163.MCT-21-0632.
3. Desilets A, Repetto M, Drilon A. Repotrectinib: redefining the therapeutic landscape for patients with ROS1 fusion-driven non-small cell lung cancer. Clin Transl Med. 2024;14:e70017. doi:10.1002/ctm2.70017.
4. Shalata W, Naamneh R, Najjar W, Amna M, Asla M, Agbarya A, et al. Efficacy of tyrosine kinase inhibitors in ALK and EGFR-mutated non-small cell lung cancer with brain metastases. Med Sci (Basel). 2025;13:200. doi:10.3390/medsci13030200.
5. Barbato M, Bradford D, Ren Y, Aungst S, Miller C, Pan L, et al. FDA approval summary: repotrectinib for locally advanced or metastatic ROS1-positive non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res. 2024. doi:10.1158/1078-0432.CCR-24-0949.
6. Dhillon S. Repotrectinib: first approval. Drugs. 2024;84:239–246. doi:10.1007/s40265-023-01990-6.
7. Katayama R, Gong B, Togashi N, Miyamoto M, Kiga M, Iwasaki S, et al. The new-generation selective ROS1/NTRK inhibitor DS-6051b overcomes crizotinib-resistant ROS1-G2032R mutation in preclinical models. Nat Commun. 2019;10:3604. doi:10.1038/s41467-019-11496-z.
8. Drilon A, Zhai D, Rogers E, Deng W, Chen X, Sprengeler P, et al. Molecular characteristics of repotrectinib that enable potent inhibition of TRK fusion proteins and broad mutant selectivity. Cancer Res. 2021;81(13 Suppl):Abstract 1119. doi:10.1158/1538-7445.AM2021-1119.
9. Desilets A, Repetto M, Yang S, Drilon A. Targeting ROS1 rearrangements in non-small cell lung cancer: current insights and future directions. Cancer. 2025;131:e35784. doi:10.1002/cncr.35784.
10. Drilon A, Dziadziuszko R, Camidge DR, Lin JJ, Besse B, Kim SW, et al. Repotrectinib in tyrosine kinase inhibitor-naïve patients with advanced ROS1 fusion-positive NSCLC in the phase 1/2 TRIDENT-1 trial. J Clin Oncol. 2024;42(16 Suppl):8522. doi:10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.8522.
11. Drilon A, Camidge DR, Lin JJ, Kim SW, Solomon BJ, Dziadziuszko R, et al. Repotrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2024;390(2):118–131. doi:10.1056/NEJMoa2302299.
12. Turning Point Therapeutics. A phase 1/2 study of repotrectinib in pediatric and young adult subjects with advanced or metastatic malignancies harboring ALK, ROS1, or NTRK1-3 alterations. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04094610. Updated 2025. Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04094610
13. Aguilar Hernandez A, et al. Osimertinib plus repotrectinib phase I trial in TKI-resistant non-small cell lung cancer with EGFR mutations. J Clin Oncol. 2025;43(16 Suppl):8604. doi:10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.8604.
14. Drilon A. TRK inhibitors in TRK fusion-positive cancers. Ann Oncol. 2019;30(Suppl 8):viii23–viii30. doi:10.1093/annonc/mdz282.
15. Harada G, Drilon A. TRK inhibitor activity and resistance in TRK fusion-positive cancers in adults. Cancer Genet. 2022;264-265:33–39. doi:10.1016/j.cancergen.2022.03.002.
16. Bristol Myers Squibb. AUGTYRO™ (repotrectinib) prescribing information. 2023. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/218213s000lbl.pdf
17. Jiang B, Zeng J, Yan J, Zhao L. Toxicity profiles of ROS1 tyrosine kinase inhibitors in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and proportional meta-analysis. Front Pharmacol. 2025;16:1644034. doi:10.3389/fphar.2025.1644034.
18. Du S, Hu Z, Shen J, Zhu L, Roy A, Lam J, et al. Exposure–response analysis of repotrectinib to support the dose recommendation for patients with ROS1-positive NSCLC or NTRK-positive solid tumors. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2025;14:1993–2005. doi:10.1002/psp4.70102.
19. Liu D, Flory J, Lin A, Offin M, Falcon C, Murciano-Goroff Y, et al. Characterization of on-target adverse events caused by TRK inhibitor therapy. Ann Oncol. 2020;31(9):1207–1215. doi:10.1016/j.annonc.2020.05.006.
20. Drilon A, Cho BC, Kim DW, Lee J, Lin JJ, Zhu VW, et al. Safety and preliminary clinical activity of repotrectinib in patients with advanced ROS1/TRK fusion-positive solid tumors (TRIDENT-1 study). Ann Oncol. 2019. doi:10.1093/annonc/mdz244.006.

21. Cho BC, Drilon A, Doebele RC, Kim DW, Lin JJ, Lee J, et al. Safety and preliminary clinical activity of repotrectinib in patients with advanced ROS1 fusion-positive NSCLC (TRIDENT-1 study). J Clin Oncol. 2019;37(15 Suppl):9011. doi:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.9011.
22. Zhang H, To KK. Serum creatine kinase elevation following tyrosine kinase inhibitor treatment in cancer patients: symptoms, mechanism, and clinical management. Clin Transl Sci. 2024;17. doi:10.1111/cts.70053.
23. Li W, Sparidans RW, Lebre MC, Beijnen JH, Schinkel AH. ABCB1 and ABCG2 control brain accumulation and intestinal disposition of the ROS1/TRK/ALK inhibitor repotrectinib, while OATP1A/1B, ABCG2, and CYP3A limit its oral availability. Pharmaceutics. 2021;13:1761. doi:10.3390/pharmaceutics13111761.

TALETRECTİNİB

Aysel OĞUZ [1]

MOLEKÜL (KISA BİLGİ - TANIMLAMA)

Taletrectinib, ROS1 tirozin kinaz füzyon proteinlerine karşı yüksek afinite ve seçicilik gösterecek şekilde tasarlanmış, oral yoldan uygulanan yeni nesil bir küçük molekül tirozin kinaz inhibitörüdür. Molekül, temel hedefi olan ROS1 üzerinde belirgin inhibitör aktivite sergilerken, nörotrofik tirozin reseptör kinaz (NTRK; TRKA, TRKB ve TRKC) ailesine karşı daha sınırlı bir etki profiline sahiptir. Bu hedefe yönelik seçici farmakolojik tasarım, taletrectinib'i erken nesil ROS1 inhibitörlerinden ayıran temel moleküler özelliklerden biridir.

ETKİ MEKANİZMASI

Taletrectinib; birincil hedefi olan ROS1 füzyon proteinlerinin yanı sıra, tropomiyozin reseptör kinaz (TRK) ailesinin üyeleri (TRKA, TRKB ve TRKC) üzerinde de inhibitör aktivite göstererek, bu reseptörlerin ATP bağlama bölgesine yüksek afinite ile kompetitif olarak bağlanır. Bu bağlanma sonucunda reseptörlerin otofosforilasyonu engellenerek; hücresel proliferasyon, sağkalım ve invazyondan sorumlu olan MAPK/ERK, PI3K/AKT ve JAK/STAT3 gibi aşağı akış (downstream) sinyal yollarının aktivasyonu güçlü bir şekilde inhibe edilir (1).

Molekülün farmakolojik tasarımındaki ayırt edici özellik, özellikle sağlıklı bireylerin santral sinir sistemi dokusunda yaygın olarak eksprese edilen TRKB reseptörüne kıyasla ROS1 üzerinde sergilediği yüksek seçiciliktir. Bu artmış ROS1 seçiciliği, ilacın kan-beyin bariyerini etkin biçimde geçebilme özelliği ile birlikte değerlendirildiğinde, birinci nesil veya non-selektif tirozin kinaz inhibitörleri ile sık karşılaşılan ve TRKB inhibisyonuna bağlı gelişen nörolojik yan etkilerin (baş dönmesi, ataksi, bilişsel bozukluklar) daha düşük sıklıkta ve daha sınırlı bir klinik spektrumda ortaya çıkmasına katkı sağlayan önemli bir farmakolojik avantaj sunmaktadır (2).

Preklinik modellerde, taletrectinib'in krizotinibe dirençli ROS1 füzyon-pozitif tümörlere karşı belirgin antitümör aktivite gösterdiği kanıtlanmıştır. Özellikle klinik olarak en sık karşılaşılan "solvent-front" mutasyonu olan G2032R ile L2026M, L1951R ve S1986F gibi dirençle ilişkili mutasyonları taşıyan hücre hatlarında etkinliğini sürdürmektedir (3).

Farmakokinetik olarak taletrectinib, başlıca sitokrom P450 enzim sistemi aracılığıyla metabolize edilmekte olup, bu süreçte ağırlıklı olarak CYP3A, daha düşük oranda ise CYP2C8 ve CYP2C9 izoenzimleri rol oynamaktadır. Bu nedenle, güçlü CYP3A inhibitörleri veya indükleyicileri ile birlikte kullanıldığında sistemik maruziyette artış ya da azalma riski taşıyabileceğinden, olası ilaç etkileşimleri açısından dikkatle değerlendirilmelidir. İlacın yaklaşık 66 saatlik eliminasyon yarı ömrü, günde tek doz uygulamaya elverişli bir farmakokinetik profil sunmaktadır.

Taletrectinib'in farmakokinetiği, yaş, cinsiyet, hafif ila orta derecede böbrek yetmezliği veya hafif

[1] Uzm. Dr., Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbı Onkoloji BD., drayseloguz@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-7597-422X

DOI: 10.37609/akya.4435.c21730

şın, hiperüriseminin kontrol altına alınamaması veya tekrarlayan ağır vakalarda, tedavinin kalıcı olarak sonlandırılabilir (2).

- **CPK yüksekliği:** Taletrectinib tedavisi süresince izlenen CPK artışlarında, toksisitenin derecesine göre doz modifikasyonları uygulanmalıdır. Laboratuvar bulgularında normal üst sınırın 5 katından fazla bir yükselme (Grade 3) saptandığında, ilgili değerler bazal seviyenin 2,5 katı altına (≤2,5 × ULN) gerileyene dek tedaviye geçici olarak ara verilmesi önerilir; stabilizasyonun ardından tedaviye başlangıç dozu ile devam edilebilir. Ancak CPK düzeylerinin normal üst sınırın 10 katını aşması (Grade 4) veya Grade 3 seviyesindeki yükselmenin klinik seyirde tekrarlaması durumunda, değerler güvenli eşiğe inene kadar tedavi ara verilmeli ve klinik iyileşmeyi takiben mutlaka doz azaltımı yapılarak tedaviye yeniden başlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Papadopoulos KP, Borazanci E, Shaw AT, Katayama R, Shimizu Y, Zhu VW, Sun TY, Wakelee HA, Madison R, Schrock AB, Senaldi G, Nakao N, Hanzawa H, Tachibana M, Isoyama T, Nakamaru K, Deng C, Li M, Fan F, Zhao Q, Gao Y, Seto T, Jänne PA, Ou SI. U.S. Phase I First-in-human Study of Taletrectinib (DS-6051b/AB-106), a ROS1/TRK Inhibitor, in Patients with Advanced Solid Tumors. Clin Cancer Res. 2020 Sep 15;26(18):4785-4794. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-1630. Epub 2020 Jun 26. PMID: 32591465.
2. Nuvation Bio Inc. IBTROZI™ (taletrectinib) capsules, for oral use: US prescribing information. 2025. https://www.fda.gov/. Accessed 13 June 2025.
3. Katayama R, Gong B, Togashi N, Miyamoto M, Kiga M, Iwasaki S, Kamai Y, Tominaga Y, Takeda Y, Kagoshima Y, Shimizu Y, Seto Y, Oh-Hara T, Koike S, Nakao N, Hanzawa H, Watanabe K, Yoda S, Yanagitani N, Hata AN, Shaw AT, Nishio M, Fujita N, Isoyama T. The new-generation selective ROS1/NTRK inhibitor DS-6051b overcomes crizotinib resistant ROS1-G2032R mutation in preclinical models. Nat Commun. 2019 Aug 9;10(1):3604. doi: 10.1038/s41467-019-11496-z. PMID: 31399568; PMCID: PMC6688997.
4. Li W, Xiong A, Yang N, Fan H, Yu Q, Zhao Y, Wang Y, Meng X, Wu J, Wang Z, Liu Y, Wang X, Qin X, Lu K, Zhuang W, Ren Y, Zhang X, Yan B, Lovly CM, Zhou C. Efficacy and Safety of Taletrectinib in Chinese Patients With *ROS1*+ Non-Small Cell Lung Cancer: The Phase II TRUST-I Study. J Clin Oncol. 2024 Aug 1;42(22):2660-2670. doi: 10.1200/JCO.24.00731. Epub 2024 Jun 1. PMID: 38822758; PMCID: PMC11272140.
5. Li W, Xiong A, Fan H, et al. Updated efficacy and safety of taletrectinib in Chinese patients with ROS1+ non-small cell lung cancer: phase 2 TRUST-I study [abstract no. P3.12.69 plus poster]. In: 2025 World Conference on Lung Cancer. 2025.
6. Nagasaka M, Ohe Y, Zhou C, Choi CM, Yang N, Liu G, Felip E, Pérol M, Besse B, Nieva J, Raez L, Pennell NA, Dimou A, Marinis F, Ciardiello F, Seto T, Hu Z, Pan M, Wang W, Li S, Ou SI. TRUST-II: a global phase II study of taletrectinib in *ROS1*-positive non-small-cell lung cancer and other solid tumors. Future Oncol. 2023 Jan;19(2):123-135. doi: 10.2217/fon-2022-1059. Epub 2023 Mar 6. PMID: 36877099.
7. Liu G, Choi C-M, Sugawara S, et al. Updated efficacy and safety of taletrectinib in patients with ROS1+ non-small cell lung cancer: the global TRUST-II study [abstract no. MA02.02 plus oral presentation]. In: 2025 World Conference on Lung Cancer. 2025.
8. Pérol M, Li W, Pennell NA, Liu G, Ohe Y, De Braud F, Nagasaka M, Felip E, Xiong A, Zhang Y, Fan H, Wang X, Li S, Lai RK, Ran F, Zhang X, Chen W, Bazhenova L, Zhou C. Taletrectinib in *ROS1*+ Non-Small Cell Lung Cancer: TRUST. J Clin Oncol. 2025 Jun;43(16):1920-1929. doi: 10.1200/JCO-25-00275. Epub 2025 Apr 3. PMID: 40179330; PMCID: PMC12118623.
9. Fujiwara Y, Takeda M, Yamamoto N, Nakagawa K, Nosaki K, Toyozawa R, Abe C, Shiga R, Nakamaru K, Seto T. Safety and pharmacokinetics of DS-6051b in Japanese patients with non-small cell lung cancer harboring *ROS1* fusions: a phase I study. Oncotarget. 2018 May 4;9(34):23729-23737. doi: 10.18632/oncotarget.25263. PMID: 29805770; PMCID: PMC5955103.
10. Ou SI, Fujiwara Y, Shaw AT, Yamamoto N, Nakagawa K, Fan F, Hao Y, Gao Y, Jänne PA, Seto T. Efficacy of Taletrectinib (AB-106/DS-6051b) in *ROS1*+ NSCLC: An Updated Pooled Analysis of U.S. and Japan Phase 1 Studies. JTO Clin Res Rep. 2020 Oct 21;2(1):100108. doi: 10.1016/j.jtocrr.2020.100108. PMID: 34589973; PMCID: PMC8474193.
11. Hoy SM. Taletrectinib: First Approval. Drugs. 2025 Nov 12. doi: 10.1007/s40265-025-02256-z. Epub ahead of print. PMID: 41222831.
12. UpToDate. Taletrectinib: Drug information. Accessed: 31.01.2026. Available from: https://www.uptodate.com/contents/taletrectinib-drug-information

SELPERCATİNİB

Berrak MERMİT ERÇEK [1]

GİRİŞ

RET gen füzyonları ve aktive edici mutasyonlar, başta küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve medüller tiroid kanserinde olmak üzere birçok solid tümörde temel onkojenik sürücüler arasında yer almaktadır (1,2). Bu moleküler alt grupların biyolojik özelliklerinin aydınlatılması, selektif RET tirozin kinaz inhibitörlerinin geliştirilmesine zemin hazırlamıştır (3). Selpercatinib, ATP bağlanma cebine yüksek afiniteli bağlanma özelliği olan selektif bir RET inhibitörü olup, klasik multikinaz inhibitörlerine kıyasla öngörülebilir ve yönetilebilir bir güvenlilik profili sunmaktadır (4). Ayrıca santral sinir sistemi penetrasyonu için optimize edilmiş farmakokinetik özellikleri, beyin metastazı bulunan hastalarda klinik etkinlik göstermesini sağlamaktadır.

Selpercatinibin klinik etkinliği ve güvenliliği ilk olarak faz I/II LIBRETTO-001 çalışması ile gösterilmiş; bu erken faz veriler, ilacın tümör-agnostik hızlandırılmış onay almasına ve faz III çalışmaların başlatılmasına zemin hazırlamıştır (5). Faz III LIBRETTO-431 çalışması, RET füzyon-pozitif küçük hücreli dışı akciğer kanserinde selpercatinibin birinci basamakta platin bazlı kemoterapi ± immünoterapiye üstünlüğünü ve yaşam kalitesi açısından belirgin avantajını ortaya koymuştur (6). Medüller tiroid kanserinde yürütülen LIBRETTO-531 çalışması ise, özellikle RET M918T mutasyonu taşıyan hastalarda, selektif RET inhibisyonunun multikinaz inhibitörlerine kıyasla anlamlı progresyonsuz sağkalım ve daha iyi tolerabilite sağladığını göstermiştir (7).

Selektif RET inhibitörleriyle elde edilen yüksek klinik etkinliğe paralel olarak, tedaviye bağlı advers olayların erken tanınması ve uygun biçimde yönetilmesi klinik pratikte önemli bir yer tutmaktadır. Selpercatinib tedavisi sırasında gözlenen yan etkilerin büyük çoğunluğu hafif-orta şiddette olup, multikinaz inhibitörlerine kıyasla elverişli bir güvenlilik profiline sahiptir (8). Bununla birlikte, hipertansiyon, hepatotoksisite ve QT uzaması gibi sınıf/ajan-spesifik toksisiteler açısından düzenli izlem ve doz modifikasyonu gerektirir (5). Selektif RET inhibisyonunun sağladığı yüksek etkinlik ve yönetilebilir güvenlilik profili, selpercatinibi RET-altere tümörlerde hedefe yönelik tedavinin temel ajanlarından biri haline getirmiştir.

MOLEKÜL

Selpercatinib, oral yolla uygulanan, ATP bağlanma cebine yüksek afiniteli bağlanan selektif bir RET tirozin kinaz inhibitörüdür (6). VEGFR1–3, FGFR, KIT ve EGFR gibi kinazlara minimal inhibisyon göstermesi, klasik multikinaz inhibitörlerine kıyasla daha iyi tolere edilebilirlik sağlamaktadır. Farmakokinetik açıdan selpercatinib, yüksek oral emilim, geniş dağılım hacmi ve başlıca CYP3A4 aracılı hepatik metabolizma ile karakterizedir (3). Selpercatinibin mutlak oral biyoyararlanımı yaklaşık %73 olarak bildirilmiş ve yaklaşık 7 gün içinde kararlı duruma ulaşıldığı gösterilmiştir. Klinik kullanımda önerilen doz, vücut ağırlığına göre belirlenir: <50 kg hastalarda 120 mg

[1] Uzm. Dr., Bitlis Tatvan Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, drmermitberrak@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-1058-5500

DOI: 10.37609/akya.4435.c21731

Serum transaminaz düzeyleri derece ≤1 seviyesine geriledikten sonra, tedaviye bir basamak azaltılmış dozda yeniden başlanması önerilmektedir. Grade 4 hepatik toksisite veya tekrarlayan ciddi transaminaz yükselmeleri durumunda ise kalıcı tedavi kesilmesi değerlendirilmelidir (17).

İshal genellikle erken dönemde ortaya çıkmakta ve çoğu hastada destekleyici tedavilerle kontrol altına alınabilmektedir. Derece 1–2 ishal gelişen hastalarda, ilk basamak yaklaşım olarak loperamid kullanımı ve yeterli oral hidrasyonun sağlanması önerilmektedir. Bu hastalarda tedavi genellikle kesintisiz sürdürülebilir; ancak semptomların yakından izlenmesi gereklidir (36). Grade 3 ve üzstü 3 ishal gelişmesi durumunda selpercatinib tedavisine geçici olarak ara verilmelidir. Bu süreçte destekleyici tedaviler yoğunlaştırılmalı, sıvı-elektrolit dengesi sağlanmalı ve eşlik eden enfeksiyöz nedenler dışlanmalıdır. Klinik iyileşme sağlandıktan ve ishal derecesi ≤ derece 1 düzeyine geriledikten sonra, selpercatinib tedavisine bir basamak azaltılmış dozda yeniden başlanması önerilmektedir. Tekrarlayan veya kontrol altına alınamayan ciddi gastrointestinal toksisite varlığında kalıcı tedavi kesilmesi değerlendirilebilir (37).

Selpercatinib tedavisi alan hastalarda yeni ortaya çıkan veya giderek kötüleşen dispne, öksürük ya da oksijen gereksiniminde artış saptanması durumunda, ilaca bağlı pulmoner toksisite olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Bu gibi klinik durumlarda selpercatinib tedavisi geçici olarak kesilmeli ve kapsamlı bir değerlendirme yapılarak enfeksiyöz pnömoni, hastalık progresyonu ve ilaç ilişkili pnömonit arasında ayırıcı tanı gerçekleştirilmelidir. Tanısal yaklaşımda toraks görüntüleme yöntemleri, mikrobiyolojik incelemeler önemli rol oynamaktadır. İlaç ilişkili pnömonit veya interstisyel akciğer hastalığı tanısının doğrulanması halinde, selpercatinibin kalıcı olarak kesilmesi gerekmektedir (38,39).

SONUÇ

Selpercatinib, RET füzyon ve mutasyon pozitif tümörlerde yüksek etkinlik ve yönetilebilir güvenlilik profili ile öne çıkan selektif bir tirozin kinaz inhibitörüdür (1). LIBRETTO çalışmaları, özellikle KHDAK ve medüller tiroid kanserinde progresyonsuz sağkalım ve yanıt oranları açısından belirgin üstünlük göstermiştir. Santral sinir sistemi etkinliği de önemli bir avantajdır (10,16). Advers olaylar çoğunlukla yönetilebilir olmakla birlikte, hipertansiyon, hepatotoksisite ve QT uzaması açısından dikkatli izlem gereklidir (5,8). Sonuç olarak selpercatinib, RET-altere tümörlerde biyoloji temelli tedavinin güçlü bir temsilcisi olup klinik pratiği anlamlı şekilde dönüştürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Romero D. Activity of selpercatinib in RET fusion-positive cancers confirmed. Nat Rev Clin Oncol. 2022 Dec;19(12):747.
2. Romei C, Ciampi R, Casella F, et al. RET mutation heterogeneity in primary advanced medullary thyroid cancers and their metastases. Oncotarget. 2018 Jan 4;9(11):9875-9884.
3. Drilon A, Hu ZI, Lai GGY, et al. Targeting RET-driven cancers: lessons from evolving preclinical and clinical landscapes. Nat Rev Clin Oncol. 2018 Mar;15(3):151-167.
4. Solomon BJ, Tan L, Lin JJ, et al. RET Solvent Front Mutations Mediate Acquired Resistance to Selective RET Inhibition in RET-Driven Malignancies. J Thorac Oncol. 2020 Apr;15(4):541-549.
5. Drilon A, Subbiah V, Gautschi O, et al.Selpercatinib in Patients With *RET* Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Safety and Efficacy From the Registrational LIBRETTO-001 Phase I/II Trial. J Clin Oncol. 2023 Jan 10;41(2):385-394.
6. Solomon BJ, Zhou CC, Drilon A, et al.Phase III study of selpercatinib versus chemotherapy ± pembrolizumab in untreated *RET* positive non-small-cell lung cancer. Future Oncol. 2021 Mar;17(7):763-773.
7. Wirth LJ, ShermanEJ, WeilerDet al. Efficacy of selpercatinib after prior systemic therapy in patients with RET mutant medullary thyroid cancer. J. Clin. Oncol.39(Suppl. 15), 6074–6074 (2021).
8. Abu Rmilah AA, Lin G, Begna KH, et al. Risk of QTc prolongation among cancer patients treated with tyrosine kinase inhibitors. Int J Cancer. 2020 Dec 1;147(11):3160-3167.
9. U.S. Food and Drug Administration. Retevmo (selpercatinib) [prescribing information]. 2022.
10. Subbiah V, Gainor JF, Oxnard GR, et al. Intracranial Efficacy of Selpercatinib in *RET* Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancers on the LIBRETTO-001 Trial. Clin Cancer Res. 2021 Aug 1;27(15):4160-4167.
11. Ibáñez CF. Structure and physiology of the RET receptor tyrosine kinase. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2013 Feb 1;5(2):a009134.
12 Arighi E, Borrello MG, Sariola H. RET tyrosine kinase signaling in development and cancer. Cytokine Growth Factor Rev. 2005 Aug-Oct;16(4-5):441-67.
13. Airaksinen MS, Saarma M. The GDNF family: signalling, biological functions and therapeutic value. Nat Rev Neurosci. 2002 May;3(5):383-94.
14. Phay JE, Shah MH. Targeting RET receptor tyrosine kinase activation in cancer. Clin Cancer Res. 2010 Dec 15;16(24):5936-41
15. Kohno T, Ichikawa H, Totoki et al. KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma. Nat Med. 2012 Feb 12;18(3):375-7.
16. Wang X, Miao H, Ye X et al. Design and Discovery of Novel Selective RET Inhibitors with High Central Nervous System Penetration, Enhanced Pharmacokinetics, and Pharmacody-

namics. J Med Chem. 2025 Jul 10;68(13):13990-14007.
17. FDA Prescribing Information. *Retevmo (selpercatinib).* U.S. Food and Drug Administration; 2022. FDA approves selpercatinib for locally advanced or metastatic RET fusion-positive solid tumors.
18. Lu S, Zheng X, Sun Y, et al. Patient-reported outcomes following selpercatinib treatment in Chinese patients with advanced *RET* fusion-positive non-small-cell lung cancer and thyroid cancer, and *RET*-mutant medullary thyroid cancer in the phase II LIBRETTO-321 trial. Ther Adv Med Oncol. 2023 Aug 25;15:17588359231189429.
19. Planchard D, Popat S, Kerr K,et al. ESMO Guidelines Committee. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):192-iv237.
20. Zhou C, Novello S, Garrido P, et al. *Patient-Reported Outcomes From LIBRETTO-431: First-Line Selpercatinib Versus Chemotherapy With Pembrolizumab in RET Fusion-Positive NSCLC.* JTO Clin Res Rep. 2025;6:100814
21. Hadoux J, Elisei R, Brose MS, et al. LIBRETTO-531 Trial Investigators. Phase 3 Trial of Selpercatinib in Advanced *RET*-Mutant Medullary Thyroid Cancer. N Engl J Med. 2023 Nov 16;389(20):1851-1861.
22. Wirth LJ, Brose MS, Elisei R, et al. LIBRETTO-531: a phase III study of selpercatinib in multikinase inhibitor-naïve *RET*-mutant medullary thyroid cancer. Future Oncol. 2022 Sep;18(28):3143-3150.
23. Subbiah V, Velcheti V, Tuch BB, et al. Selective RET kinase inhibition for patients with RET-altered cancers. Ann Oncol. 2018 Aug 1;29(8):1869-1876.
24. Isenberg JS, Ridnour LA, Dimitry J, et al. CD47 is necessary for inhibition of nitric oxide-stimulated vascular cell responses by thrombospondin-1. J Biol Chem. 2006 Sep 8;281(36):26069-80.
25. Kidger AM, Keyse SM. The regulation of oncogenic Ras/ERK signalling by dual-specificity mitogen activated protein kinase phosphatases (MKPs). Semin Cell Dev Biol. 2016 Feb;50:125-32
26. Qian J, Zhang S, Jiang C. Adverse event profiles of selpercatinib: a real-world pharmacovigilance analysis based on FAERS database. BMC Cancer. 2024 Dec 3;24(1):1486.
27. Viganò, M.; La Milia, M.; Grassini,et al. Hepatotoxicity of Small Molecule Protein Kinase Inhibitors for Cancer. *Cancers* 2023, *15*, 1766.
28. Ibrahimi N, Fardi E, Ghaderi H, et al. Receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer. Cell Mol Life Sci. 2023 Mar 22;80(4):104.
29. Jie Q, Li Y, Jing L, et al.Adverse event profile differences between pralsetinib and selpercatinib: a real-world study based on the FDA adverse events reporting system. Front Pharmacol. 2024 Sep 20;15:1424980.
30. IIlouz F, Braun D, Briet C, et al. Endocrine side-effects of anti-cancer drugs: thyroid effects of tyrosine kinase inhibitors. Eur J Endocrinol. 2014 Sep;171(3):R91-9.
31. Wilson FP, Berns JS. Tumor lysis syndrome: new challenges and recent advances. Adv Chronic Kidney Dis. 2014 Jan;21(1):18-26.
32. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. Br J Haematol. 2004 Oct;127(1):3-11.
33. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M,et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. Ann Oncol. 2020 Feb;31(2):171-190.
34. Højer Wang L, Wehland M, Wise PM, et al. Cabozantinib, Vandetanib, Pralsetinib and Selpercatinib as Treatment for Progressed Medullary Thyroid Cancer with a Main Focus on Hypertension as Adverse Effect. Int J Mol Sci. 2023 Jan 24;24(3):2312.
35. Ghafary I, Kim CK, Roth E, et al. The association of QTc prolongation with cardiovascular events in cancer patients taking tyrosine kinase inhibitors (TKIs). Cardiooncology. 2023 May 19;9(1):25.
36. Qian, J., Zhang, S. & Jiang, C. Adverse event profiles of selpercatinib: a real-world pharmacovigilance analysis based on FAERS database. *BMC Cancer* 24, 1486 (2024
37. Benson AB 3rd, Ajani JA, Catalano RB, et al. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. J Clin Oncol. 2004 Jul 15;22(14):2918-26.
38. Haanen J, Obeid M, Spain L; et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022 Dec;33(12):1217-1238.
39. Nardo M, Gouda MA, Nelson BE, et al.Strategies for mitigating adverse events related to selective RET inhibitors in patients with RET-altered cancers. Cell Rep Med. 2023 Dec 19;4(12):101332.

PRALSETİNİB

Uğur ÖZKERİM [1]

GENEL BİLGİLER

Pralsetinib, seçici bir RET tirozin kinaz inhibitörü olarak geliştirilmiş, oral yolla kullanılan küçük molekül bir antineoplastik ajandır (1,2,3). Molekül, Blueprint Medicines tarafından BLU-667 kod adıyla tasarlanmış olup, RET kinazının ATP bağlanma bölgesine yüksek afinite ile bağlanacak şekilde optimize edilmiştir (4). Yaklaşık 582 Da moleküler ağırlığa sahip lipofilik bir yapısı bulunmakta olup, hücre içine etkin penetrasyon özelliği göstermektedir (3,4). Farmakolojik açıdan pralsetinib, yüksek seçicilikte RET inhibitörleri sınıfında yer almaktadır (1,2,3). VEGFR2, JAK ve SRC gibi diğer kinazlara minimal off-target inhibisyon göstermesi, multikinaz inhibitörlerine kıyasla daha hedefe yönelik bir etki profili ve daha iyi tolere edilebilirlik sağlamaktadır (3,5). İlaç günde tek doz oral olarak uygulanmakta olup, metabolizması ağırlıklı olarak CYP3A4 enzimi üzerinden gerçekleşmektedir (3,5). Pralsetinib, RET füzyonu pozitif küçük hücreli dışı akciğer kanseri, RET-mutasyonlu veya füzyon pozitif medüller tiroid kanseri ve RET füzyonu pozitif solid tümörler için FDA ve EMA tarafından onaylanmış bir hedefe yönelik tedavi ajanıdır (1,2,3).

ETKİ MEKANİZMASI

Pralsetinib, RET (REarranged during Transfection) tirozin kinazının yapısal ve fonksiyonel aktivasyonunu hedefleyen, yüksek seçicilikte bir küçük molekül inhibitörüdür. (3,4) RET geninde meydana gelen füzyonlar (örneğin KIF5B-RET, CCDC6-RET) veya aktivasyon mutasyonları (özellikle M918T, C634R) hücre içi sinyal yolaklarının liganddan bağımsız biçimde sürekli aktif hâle gelmesine neden olur. Bu patolojik aktivasyon, başta MAPK/ERK ve PI3K/AKT yolakları olmak üzere çok sayıda downstream sinyal yolunun kalıcı olarak uyarılmasıyla sonuçlanır ve tümör hücre proliferasyonu, hayatta kalma ve metastatik potansiyelin artmasına yol açar (1,2,3). Pralsetinib, RET kinazının ATP bağlanma bölgesine yüksek afinite ile bağlanarak kinaz aktivitesini kompetitif biçimde inhibe eder. Bu inhibisyon, RET'in otofosforilasyonunu ve buna bağlı sinyal iletimini ortadan kaldırır; böylece tümör hücrelerinde proliferatif ve antiapoptotik sinyaller baskılanmış olur. İlacın moleküler tasarımı, RET'in hem aktif (open) hem de inaktif (closed) konformasyonlarına bağlanabilecek şekilde optimize edilmiştir. Bu özellik, özellikle füzyon proteinleri tarafından oluşturulan sürekli aktif RET kinazlarının etkili biçimde inhibe edilmesini mümkün kılar (3,4).

RET füzyonu pozitif küçük hücreli dışı akciğer kanserinde en sık görülen füzyon partneri olan KIF5B, RET kinaz domeninin oligomerizasyonuna yol açarak liganddan bağımsız ve sürekli bir aktivasyon oluşturur. Bu durum, tümör hücresinde güçlü bir "driver oncogene addiction" tablosu meydana getirir (1,2,3). Pralsetinib, bu oligomerizasyona bağlı anormal fosforilasyon sinyallerini etkin biçimde bloke ederek tümör hücresinin büyüme bağımlılığını ortadan kaldırır (3,4). Benzer şekilde, RET-mutasyonlu medüller tiroid kan-

[1] Uzm. Dr., Kartal Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, ugur.ozkerim@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-8527-1392

DOI: 10.37609/akya.4435.c21732

sinde kan basıncının kontrol altına alınması ve tedavi süresince düzenli ölçümler yapılması önerilir. Hafif ve orta dereceli hipertansiyon standart antihipertansif ajanlarla yönetilebilir. Grade 3 hipertansiyon gelişmesi durumunda tedaviye geçici ara verilmesi ve antihipertansif tedavinin intensifiye edilmesi uygun bir yaklaşımdır. Kan basıncı kontrol altına alındığında tedavi yeniden başlatılabilir (5).

İnterstisyel Akciğer Hastalığı / Pnömonit Yönetimi

Pralsetinib ile nadiren ilaç ilişkili pnömonit bildirilmiştir ve potansiyel olarak ciddi seyredebilir. Yeni başlayan dispne, öksürük veya radyolojik infiltrasyon varlığında pnömonit olasılığı mutlaka değerlendirilmelidir. Şüphe durumunda tedavi derhal kesilmeli ve gerekli klinik değerlendirme yapılmalıdır. Klinik gereklilik hâlinde sistemik kortikosteroid tedavisi başlanmalıdır. Orta ve ağır dereceli pnömonit gelişmesi durumunda pralsetinibin yeniden başlanması önerilmez; şiddetli olgularda kalıcı tedavi kesilmesi gereklidir (5,10).

Renal ve Metabolik Toksisite Yönetimi

Serum kreatinin düzeylerinde gözlenen hafif artışlar çoğu zaman gerçek bir renal fonksiyon bozukluğunu yansıtmaz ve kreatinin taşıyıcılarının inhibisyonuna bağlı farmakodinamik bir etki olarak değerlendirilir. Klinik değerlendirme laboratuvar bulguları ile birlikte yapılmalı, yeterli hidrasyon sağlanmalı ve nefrotoksik ilaçlardan kaçınılmalıdır. Metabolik elektrolit bozuklukları nadir olup genellikle destekleyici tedavi ile yönetilebilir (5).

Dermatolojik Toksisite Yönetimi

Pralsetinib ile ilişkili dermatolojik advers etkiler genellikle hafif düzeydedir. Döküntü ve pruritus varlığında topikal kortikosteroidler ve antihistaminikler çoğu hastada yeterli olmaktadır. Yüksek dereceli dermatolojik toksisite gelişmesi durumunda tedaviye geçici ara verilmesi ve semptomların gerilemesini takiben doz azaltılarak tedaviye yeniden başlanması önerilir (5).

KAYNAKLAR

1. *Hendriks LE, et al. ESMO Clinical Practice Guideline / recommendations for oncogene-addicted metastatic NSCLC (incl. RET). 2023 (PDF). icapem.es*
2. *Novello S, Califano R, Reinmuth N, Tamma A, Puri T. RET Fusion-Positive Non-small Cell Lung Cancer: The Evolving Treatment Landscape. Oncologist. 2023 May 8;28(5):402-413. doi: 10.1093/oncolo/oyac264. PMID: 36821595; PMCID: PMC10166168.*
3. *Spitaleri G, et al. Non–Small Cell Lung Cancers Harboring RET Alterations: selective RET inhibitors, efficacy, resistance, safety. Cancers (Basel). 2024. MDPI*
4. *Subbiah V, Gainor JF, Rahal R, et al. Precision targeted therapy with BLU-667 for RET-driven cancers. Nat Med. 2018. PubMed*
5. *Nardo M, et al. Strategies for mitigating adverse events related to selective RET inhibitors. 2023. PMC+1*
6. *Subbiah V, Hu MI, Wirth LJ, et al. Pralsetinib for patients with advanced or metastatic RET-altered thyroid cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, registrational, phase 1/2 study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021. PubMed+1*
7. *Gainor JF, Curigliano G, Kim D-W, et al. Pralsetinib for RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, registrational, phase 1/2 study. Lancet Oncol. 2021. The Lancet+1*
8. *Subbiah V, et al. Pan-cancer efficacy of pralsetinib in patients with RET-altered solid tumors from ARROW. Nat Med. 2022. Nature*
9. *Griesinger F, et al. Safety and efficacy of pralsetinib in RET fusion-positive NSCLC: updated ARROW data. Ann Oncol. 2022. annalsofoncology.org+1*
10. *Liao D, et al. Efficacy and safety of pralsetinib in patients with RET fusion-positive advanced NSCLC. Lung Cancer. 2024. lungcancerjournal.info*
11. *Subbiah V, Hu MI, Mansfield AS, Taylor MH, Schuler M, Zhu VW, Hadoux J, Curigliano G, Wirth L, Gainor JF, Alonso G, Adkins D, Godbert Y, Ahn MJ, Cassier PA, Cho BC, Lin CC, Zalutskaya A, Barata T, Trask P, Scalori A, Bordogna W, Heinzmann S, Brose MS. Pralsetinib in Patients with Advanced/Metastatic Rearranged During Transfection (RET)-Altered Thyroid Cancer: Updated Efficacy and Safety Data from the ARROW Study. Thyroid. 2024 Jan;34(1):26-40. doi: 10.1089/thy.2023.0363. Erratum in: Thyroid. 2025 Jul;35(7):839. doi: 10.1089/thy.2023.0363.correx. PMID: 38009200.*
12. *Zhou Q, Zhao J, Chang J, Wang H, Fan Y, Wang K, Wu G, Nian W, Sun Y, Sun M, Wang X, Shi H, Zheng X, Yao S, Qin M, Shen Z, Yang J, Wu YL. Efficacy and safety of pralsetinib in patients with advanced RET fusion-positive non-small cell lung cancer. Cancer. 2023 Oct 15;129(20):3239-3251. doi: 10.1002/cncr.34897. Epub 2023 Jun 6. PMID: 37282666.*
13. *Besse B, et al. AcceleRET Lung: A Phase 3 Study of First-Line Pralsetinib in RET-Fusion+ Advanced/Metastatic NSCLC. J Thorac Oncol. 2021 (abstract/pdf). jto.org*
14. *ClinicalTrials.gov. NCT04222972: A Study of Pralsetinib Versus Standard of Care (AcceleRET-Lung). ClinicalTrials*
15. *Jie Q, et al. Adverse event profile differences between pralsetinib and selpercatinib: real-world pharmacovigilance analysis. 2024.*

ERDAFİTİNİB

Erdem KÖLEMEN [1]

MOLEKÜL

Erdafitinib, Balversa ticari adıyla satılan bir antikansör ilaçtır. Kanser tedavisinde kullanılan, fibroblast büyüme faktörü reseptörünün (FGFR) küçük moleküllü bir inhibitörüdür. FGFR'ler, bazı tümörlerde düzensiz şekilde aktive olan ve tümör hücrelerinin farklılaşması, proliferasyonu, anjiyogenezi ve hücre sağkalımını etkileyen tirozin kinazların bir alt grubunu oluşturur.

ETKİ MEKANİZMASI

Fibroblast büyüme faktörü reseptörü (FGFR), normal dokularda yaygın olarak eksprese edilen ve fosfat ile D vitamini homeostazı, hücre proliferasyonu, hücre anti-apoptotik sinyalizasyonu ve çeşitli hücre tiplerinde hücre göçü dahil olmak üzere çeşitli endojen biyofizyolojik süreçlerde rol alan bir transmembran proteindir. Aynı zamanda, tüm dört FGFR geninde (FGFR1, FGFR2, FGFR3 ve FGFR4) görülen gen amplifikasyonu, nokta mutasyonları ve kromozomal translokasyonlar gibi genetik mutasyonlar veya FGFR yolaklarının düzensizliği, hücre proliferasyonu, göçü, anjiyogenez ve anti-apoptozu teşvik ederek çeşitli kanserlerin, özellikle ürotelyal kanserin patogenezinde rol oynamaktadır. Erdafitinib, in vitro verilere göre eksprese edilen FGFR1, FGFR2, FGFR3 ve FGFR4'ün enzimatik aktivitesine bağlanıp bunu inhibe eden, oral yolla alınan seçici bir pan-FGFR kinaz inhibitörüdür. Özellikle, erdafitinib FGFR fosforilasyonunu ve sinyal iletimini inhibe etmenin yanı sıra, FGFR genetik değişiklikleri gösteren hücre serilerinde hücre canlılığında azalma sağlar. Erdafitinib, FGFR eksprese eden hücre serilerinde ve mesane kanseri dahil çeşitli tümör türlerinden türetilen ksenograft modellerinde antitümör aktivitesi göstermiştir.

KLİNİK ÇALIŞMALARI

Faz 2 Çalışmalar

BLC2001 Faz 2 Çalışması

BLC2001 çalışması (NCT02365597), FGFR2 veya FGFR3 genetik alterasyonları taşıyan lokal ileri evre veya metastatik ürotelyal karsinomlu hastalarda erdafitinibin etkinlik ve güvenliliğini değerlendiren, açık etiketli, tek kollu, çok merkezli bir faz 2 klinik çalışmadır. Çalışma Asya, Avrupa ve Kuzey Amerika'da yer alan 14 ülkede, 126 merkezde yürütülmüştür. Hastalar en az bir basamak platin bazlı kemoterapi sonrası progresyon göstermiş veya sisplatine uygun olmayan bireylerden oluşmuştur

Çalışmanın seçilmiş doz rejimi, sürekli olarak günde 8 mg oral erdafitinib uygulanması ve farmakodinamik olarak serum fosfat düzeylerine göre 9 mg'a titre edilebilmesi şeklindedir. Primer sonlanım noktası RECIST 1.1 kriterlerine göre araştırmacı tarafından değerlendirilen doğrulanmış objektif yanıt oranı (ORR) olarak belirlenmiştir.

Uzun dönem takip analizinde, seçilmiş doz rejimiyle tedavi edilen 101 hastada objektif yanıt oranı

[1] Uzm. Dr., Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Tıbbi Onkoloji BD., erdem_kolemen@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-3708-2479

DOI: 10.37609/akya.4435.c21733

- Persistan veya tekrarlayan ciddi oküler toksisitelerde kalıcı tedavi kesilmesi gündeme gelmelidir.

Hepatik ve Hematolojik Toksisitelerin Yönetimi

ALT/AST yükselmeleri ve hematolojik değişiklikler çoğunlukla asemptomatiktir.

- Karaciğer fonksiyon testleri ve tam kan sayımı düzenli olarak izlenmelidir.
- Derece ≥3 laboratuvar anormalliklerinde geçici tedavi kesintisi ve iyileşme sonrası doz ayarlaması önerilir.

Genel Yaklaşım

Yan etkilerin yönetiminde doz azaltımı, geçici tedavi kesintisi ve destekleyici bakım temel stratejilerdir. Multidisipliner yaklaşım, hasta eğitimi ve yakın klinik takip ile erdafitinib tedavisi çoğu hastada uzun süreli ve tolere edilebilir şekilde sürdürülebilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Nishina T, Takahashi S, Iwasawa R, Noguchi H, Aoki M, Doi T. Safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamics of erdafitinib, a pan-fibroblast growth factor receptor (FGFR) tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced or refractory solid tumors. *Invest New Drugs.* 2018;36(3):424–34. doi:10.1007/s10637-017-0514-4
2. Perera TPS, Jovcheva E, Mevellec L, Vialard J, De Lange D, Verhulst T, et al. Discovery and pharmacological characterization of JNJ-42756493 (erdafitinib), a functionally selective small-molecule FGFR family inhibitor. *Mol Cancer Ther.* 2017;16(6):1010–20. doi:10.1158/1535-7163.MCT-16-0589
3. Tabernero J, Bahleda R, Dienstmann R, Infante JR, Mita A, Italiano A, Calvo E, Moreno V, Adamo B, Gazzah A, et al. Phase I dose-escalation study of JNJ-42756493, an oral pan–fibroblast growth factor receptor inhibitor, in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol.* 2015;33(30):3401–8. doi:10.1200/JCO.2014.60.7341
4. Park JO, Feng YH, Su WC, Oh DY, Keam B, Shen L, et al. Erdafitinib in Asian patients with advanced solid tumors: an open-label, single-arm, phase IIa trial. *BMC Cancer.* 2024;24(1):1006. doi:10.1186/s12885-024-12666-6
5. Pant S, Schuler M, Iyer G, Witt O, Doi T, Qin S, et al. Erdafitinib in patients with advanced solid tumours with FGFR alterations (RAGNAR): an international, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2023;24(8):925–35. doi:10.1016/S1470-2045(23)00347-5
6. Siefker-Radtke AO, Necchi A, Park SH, García-Donas J, Huddart RA, Burgess EF, et al. Efficacy and safety of erdafitinib in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: long-term follow-up of a phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2022;23(2):248–58. doi:10.1016/S1470-2045(21)00673-8
7. Loriot Y, Matsubara N, Park SH, Huddart RA, Burgess EF, Houede N, et al. Erdafitinib or chemotherapy in advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med.* 2023;389(21):1961–71. doi:10.1056/NEJMoa2305406
8. Siefker-Radtke AO, Matsubara N, Park SH, Huddart RA, Burgess EF, Özgüroğlu M, et al. Erdafitinib versus pembrolizumab in pretreated patients with advanced or metastatic urothelial cancer with select FGFR alterations: cohort 2 of the randomized phase III THOR trial. *Ann Oncol.* 2024;35(1):107–17. doi:10.1016/j.annonc.2023.10.007
9. Dai S, Zhou Z, Chen Z, Xu G, Chen Y. Fibroblast growth factor receptors (FGFRs): structures and small molecule inhibitors. *Cells.* 2019;8(6):614. doi:10.3390/cells8060614
10. Sayegh N, Tripathi N, Agarwal N, Swami U. Clinical evidence and selecting patients for treatment with erdafitinib in advanced urothelial carcinoma. *Onco Targets Ther.* 2022;15:1047–56. doi:10.2147/OTT.S372245
11. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA approves erdafitinib for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. Silver Spring (MD): FDA; 2024 Jan 19 [cited 2026 Jan 27]. Available from: https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-erdafitinib-locally-advanced-or-metastatic-urothelial-carcinoma
12. U.S. Food and Drug Administration (FDA). BALVERSA (erdafitinib) tablets, for oral use: Prescribing Information. Silver Spring (MD): FDA; 2024 Jan [cited 2026 Jan 27]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/212018s007s008s009lbl.pdf
13. European Medicines Agency (EMA). Balversa (erdafitinib): EPAR – Product information. Amsterdam: EMA; 2024 [cited 2026 Jan 27]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/balversa-epar-product-information_en.pdf
14. European Medicines Agency (EMA). Balversa: EPAR (European public assessment report) – overview. Amsterdam: EMA; 2024 [cited 2026 Jan 27]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/balversa
15. European Medicines Agency (EMA). Balversa (erdafitinib): EPAR – Public assessment report. Amsterdam: EMA; 2024 Jun 27 [cited 2026 Jan 27]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/balversa-epar-public-assessment-report_en.pdf
16. Huang J, Wang Z, Zhao F, et al. Meta-analysis on the safety and efficacy of erdafitinib in treating FGFR1–4 mutated solid tumors. *Front Oncol.* 2025;15:1571434. doi:10.3389/fonc.2025.1571434

FUTİBATİNİB (TAS-120)

Esma UĞUZTEMUR [1]

MOLEKÜL

Formül: $C_{22}H_{22}N_6O_3$ (1)

Futibatinib (TAS-120), fibroblast büyüme faktörü reseptörleri 1–4'ü (FGFR1–4) hedefleyen, oral yoldan kullanılan, küçük molekül yapısında, heterosiklik çekirdek yapıya sahip, yeni nesil bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Molekül, FGFR kinaz domenine kovalent ve geri dönüşümsüz bağlanma özelliği ile, klinikte kullanılan birinci nesil FGFR inhibitörlerinden ayrılmaktadır. Bu özgün bağlanma şekli, futibatinibin hem yüksek seçicilik göstermesini hem de edinilmiş direnç mutasyonlarına karşı etkinliğini sürdürmesini sağlamaktadır (2,3).

Futibatinib, FGFR kinaz domenindeki ATP bağlanma bölgesinde yer alan ve yapısal olarak korunmuş bir sistein kalıntısına kovalent bağ oluşturarak etki gösterir. Bu özellik, ilacın geri dönüşümsüz inhibisyon sağlamasına ve uzun süreli FGFR baskılanmasına yol açar. Preklinik kinaz paneli çalışmalarında futibatinibin, 296 insan kinazı arasında yüksek oranda FGFR1–4 seçiciliği gösterdiği, FGFR dışı kinazlar üzerindeki etkisinin ise minimal olduğu ortaya konmuştur (2,4).

Kimyasal olarak futibatinib, yapısal açıdan klasik ATP-kompetitif FGFR inhibitörlerinden farklıdır ve bu farklılık klinik açıdan önemli sonuçlar doğurmaktadır. Özellikle FGFR2 kinaz domeninde gelişen "gatekeeper" ve "molecular brake" mutasyonları gibi ATP-kompetitif inhibitörlere direnç oluşturan değişiklikler karşısında futibatinibin inhibitör aktivitesini koruduğu gösterilmiştir. Bu özellik, ilacı daha önce FGFR inhibitörü tedavisi almış ve direnç gelişmiş hastalarda potansiyel olarak etkili bir seçenek haline getirmektedir (2,3,5).

Farmakolojik açıdan futibatinib, oral biyoyararlanımı olan ve günlük tek doz kullanım için uygun bir profili bulunan bir ajandır. Klinik çalışmalarda önerilen faz 2 dozu, etkinlik, farmakokinetik ve farmakodinamik veriler doğrultusunda günde 20 mg olarak belirlenmiştir (5).

Sürekli FGFR inhibisyonu sağlayan bu doz rejimi, özellikle FGFR2 füzyon veya yeniden düzenlenmesi bulunan intrahepatik kolanjiyokarsinom hastalarında anlamlı klinik fayda sağlamıştır (7).

Özetle futibatinib; yüksek seçicilik, geri dönüşümsüz FGFR bağlanması ve direnç mutasyonlarına karşı etkinlik gibi özellikleriyle FGFR hedefli tedaviler arasında özgün bir molekül olup, özellikle FGFR bağımlı tümörlerde önemli bir terapötik ajan olarak öne çıkmaktadır (2,3,7,8).

ETKİ MEKANİZMASI

Fibroblast büyüme faktörü (FGF)–FGFR sinyal yolu; hücre sağkalımı, proliferasyon, farklılaşma ve anjiyogenez dâhil olmak üzere çok sayıda temel biyolojik sürecin düzenlenmesinde rol oynamaktadır (9,10). Bu yolak, dört transmembran reseptör tirozin kinazdan (FGFR1, FGFR2, FGFR3 ve FGFR4) ve toplam 22 FGF ligandından oluşmaktadır. FGF ligandlarının

[1] Uzm. Dr., Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Medikal Onkoloji, esmauguztemur@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-1822-3870

DOI: 10.37609/akya.4435.c21734

Tablo 3. Görülme sıklıklarına ve sistemlere göre yan etkiler (devamı)				
Sıklık grubu	Sistem/Organ	Advers reaksiyon	İnsidans	Not
	Sinir sistemi	Yorgunluk	37%	Asteni dâhil
	Kas-iskelet	Artralji	25%	Artrit dâhil
		Kas-iskelet ağrısı	43%	Ciddi: %3
	Oftalmik	Kuru göz sendromu	25%	Keratit, punktat keratit ve ülseratif keratit
		Retinal pigment epitel ayrılması (RPED)	8%	
	Renal	Serum kreatinin artışı	58%	
%1–10	Gastrointestinal	Safra yolu tıkanıklığı	—	Ciddi: %3
		Gastrointestinal kanama	4%	
	Hepatik	Asit	4%	
	Diğer	Ateş	4%	
Tanımsız	Gastrointestinal	Ağızda yanma hissi	—	
		Özofajit	—	

KAYNAKLAR

1. National Center for Biotechnology Information (NCBI). PubChem Compound Summary for CID 71621331, Futibatinib [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [cited 2026 Jan 17]. Available from: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Futibatinib
2. Sootome H, Fujita H, Ito K, et al. Futibatinib is a novel irreversible FGFR1–4 inhibitor that shows selective antitumor activity against FGFR-deregulated tumors. Cancer Res. 2020;80(22):4986-4997. doi:10.1158/0008-5472.CAN-19-2568.
3. Javle M, King G, Spencer K, Borad MJ. Futibatinib, an irreversible FGFR1–4 inhibitor for the treatment of FGFR-aberrant tumors. Oncologist. 2023;28(11):928-943. doi:10.1093/oncolo/oyad149.
4. Kalyukina M, Yosaatmadja Y, Middleditch MJ, et al. TAS-120 cancer target binding: defining reactivity and revealing the first FGFR1 irreversible structure. ChemMedChem. 2019;14:494-500. doi: 10.1002/cmdc.201800719
5. Meric-Bernstam F, Bahleda R, Hierro C, et al. Futibatinib, an irreversible FGFR1–4 inhibitor, in patients with advanced solid tumors harboring FGF/FGFR aberrations: a phase I dose-expansion study. Cancer Discov. 2022;12(2):402-415. doi:10.1158/2159-8290.CD-21-0697.
6. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US); 2022 [cited 2026 Jan 17]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/
7. Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A, et al. Futibatinib for FGFR2-rearranged intrahepatic cholangiocarcinoma. N Engl J Med. 2023;388(3):228-239. doi:10.1056/NEJMoa2206834.
8. Rizzo A, Ricci AD, Brandi G. Futibatinib, an investigational agent for the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma: evidence to date and future perspectives. Expert Opin Investig Drugs. 2021;30(4):317-324. doi:10.1080/13543784.2021.1837774.
9. Turner N, Grose R. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer. Nat Rev Cancer. 2010;10(2):116-129. doi:10.1038/nrc2780.
10. Babina IS, Turner NC. Advances and challenges in targeting FGFR signalling in cancer. Nat Rev Cancer. 2017;17(5):318-332. doi:10.1038/nrc.2017.8.
11. Touat M, Ileana E, Postel-Vinay S, Andre F, Soria JC. Targeting FGFR signaling in cancer. Clin Cancer Res. 2015;21(12):2684-2694. doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-2329. PMID:26078430.
12. Helsten T, Elkin S, Arthur E, et al. The FGFR landscape in cancer: analysis of 4,853 tumors by next-generation sequencing. Clin Cancer Res. 2016;22(1):259-267. doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-3212.
13. Javle M, Lowery M, Shroff RT, et al. Phase II study of BGJ398 in patients with FGFR-altered advanced cholangiocarcinoma. J Clin Oncol. 2018;36(3):276-282. doi:10.1200/JCO.2017.75.5009.
14. Gandhy SU, Casak SJ, Mushti SL, et al. FDA approval summary: futibatinib for unresectable advanced or metastatic chemotherapy-refractory intrahepatic cholangiocarcinoma with FGFR2 fusions or rearrangements. Clin Cancer Res. 2023;29(20):4027-4031. doi:10.1158/1078-0432.CCR-23-1042.
15. Bahleda R, Italiano A, Hierro C, et al. Phase I study of futibatinib (TAS-120), an irreversible FGFR1–4 inhibitor, in patients with advanced solid tumors. **Clin Cancer Res.** 2023;29(1):38-47.
16. Goyal L, et al. FOENIX-CCA2: Phase II study of futibatinib in FGFR2 fusion–positive intrahepatic cholangiocarcinoma. **J Clin Oncol.** 2020;38(15_suppl):108.
17. Borad MJ, et al. FOENIX-CCA3: A randomized phase III study of futibatinib versus gemcitabine–cisplatin in FGFR2-rearranged intrahepatic cholangiocarcinoma. **J Clin Oncol.** 2021;39(15_suppl):TPS4158.
18. **U.S. Food and Drug Administration.** *Lytgobi (futibatinib) tablets: Prescribing Information.* Revised Oct 2025.
19. Meric-Bernstam F, Hollebecque A, Furuse J et al. Safety Pro-

file and Adverse Event Management for Futibatinib, An Irreversible FGFR1-4 Inhibitor: Pooled Safety Analysis of 469 Patients. Clin Cancer Res. 2024 Apr 15;30(8):1466-1477. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-23-2646.

20. Subbiah V, Verstovsek S. Clinical development and management of adverse events associated with FGFR inhibitors. Cell Rep Med. 2023 Oct 17;4(10):101204. doi: 10.1016/j.xcrm.2023.101204.
21. Kommalapati A, Tella SH, Borad M, et al. FGFR Inhibitors in Oncology: Insight on the Management of Toxicities in Clinical Practice. Cancers (Basel). 2021 Jun 13;13(12):2968. doi: 10.3390/cancers13122968.

PEMİGATİNİB

Halil Göksel GÜZEL [1]

KISA BİLGİ – TANIMLAMA

Pemigatinib küçük moleküllü ve oral yoldan kullanılan bir kinaz inhibitörü ajandır. FGFR 1-2-3'e bağlanarak bu reseptörler aracılı hücre içi sinyalizasyonu inhibe ederek kanser hücresinde proliferasyon, sağkalım ve migrasyon gibi malignite ilişkili özellikleri inhibe etmeyi amaçlar.(1)

ETKİ MEKANİZMASI

Fibroblast büyüme faktörü reseptörü (FGFR) 1, 2 ve 3 genlerinde çeşitli alterasyonların (kodlayıcı bölge amplifikasyonları, missense mutasyonları veya füzyonlar gibi), FGFR sinyal yolağında otonom aktivasyona neden olduğu çeşitli tümörlerde gözlenmiştir. Bu genomik değişikliklerin olduğu tümörlerde FGFR geninin onkogenik aktivite gösterebilme potansiyeli mevcuttur.(2) Pemigatinib etkinliğinin predikte edilmesinde yegane koşul FGFR genomik değişikliğinin uygun moleküler analiz yöntemleri ile gösterilmesidir.(3) Pemigatinib kullanımı daha önce FIGHT-202 çalışmasının sonuçlarına dayanarak tedavi almış olan rezeke edilemeyen lokal ileri veya metastatik kolanjioselüler kanserde FGFR2 geninde füzyon veya rearranjman varlığında ve FIGHT-203 çalışmasının sonuçları ile de relaps/refrakter myeloid/lenfoid neoplazi (MLN) tedavisinde FGFR1 rearranjmanı varlığında Amerikan Gıda ve İlaç Düzenleme Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır.(4)

FAZ ÇALIŞMALARI

FIGHT-202 çalışması pemigatinib'in kolanjioselüler karsinom tedavisinde etkinliğinin ve güvenliğinin araştırıldığı bir faz 2 klinik araştırmadır. Çok merkezli, açık etiketli ve tek kollu bir çalışma olarak tasarlanmıştır. Çalışmaya 18 yaşından büyük daha önce tedavi almış rezeke edilemeyen lokal ileri veya metastatik evredeki kolanjioselüler karsinom tanılı hastalar dahil edilmiştir. Çalışma tasarımı FGFR mutasyon durumuna göre 3 kohort üzerinden gerçekleşmiştir. Kohort A, FGFR-2 füzyonu veya rearranjmanı olan hastalar (n=108); Kohort B, FGF/FGFR alterasyonu olan hastalar (n=20); Kohort 3 ise FGF/FGFR alterasyonu olmayan hastalar (n=17) olmak üzere analizler gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalara günde 13.5 mg pemigatinib 14 gün kullanılıp 7 gün ara verilecek şekilde 21 günlük sikluslar ile uygulanmıştır. Çalışmanın primer sonlanım noktası objektif yanıt oranı olarak belirlenmiştir. Çalışmanın ilk ara analizleri medyan 17.8 aylık bir takip sonrası 2020 yılında açıklanmış ve medyan 45.4 aylık takip sonrası 2024 yılında ise final analizleri açıklanmıştır (5, 6). Çalışma popülasyonu incelendiğinde; hastaların %68.7'si 65 yaş altı hastalardan ve %57.8'i kadın hastalardan oluşmaktaydı. Hastaların %92.5'i ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Study Group Performance Status) 0-1'di ve %89.8 hastada kolanjioselüler kanser intrahepatik yerleşimliydi. Kohort A'da objektif yanıt oranı %37 ve medyan yanıt süresi 9.1 ay olarak raporlanmıştır. Medyan progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) sürelerinin sırasıyla 7.0 ay (%95 Güven Aralığında (GA); 6.1-10.5) ve 17.5 ay (%95 GA; 14.4-22.9) olduğu görülmüştür. Kohort B ve Kohort C'de objektif yanıt gözlenmemiştir. Kohort B için medyan PFS ve OS süreleri sırasıyla 2.1 ay (%95 GA; 1.2-4.9) ve 6.7 ay (%95 GA; 2.1-10.6) olarak raporlanmıştır. Kohort C için sağkalım analizleri

[1] Uzm. Dr., Antalya Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, hgguzell@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-8310-1752

DOI: 10.37609/akya.4435.c21735

haratlı yiyeceklerden kaçınılması ve buz parçacıkları (kriyoterapi) kullanımı önerilebilir. Ayrıca, sukralfat, doksisiklin veya steroid içeren alkolsüz gargaralar, farmakolojik olmayan destekleyici yaklaşımlara ek olarak kullanılabilir. Derece 3 ve üzeri stomatit veya diğer dermatolojik toksisiteler geliştiğinde pemigatinib geçici olarak kesilmelidir. İlgili toksisite derece 1 veya daha altına düştüğünde ilaç bir doz azaltılarak yeniden başlanabilir. Eğer ilk doz azaltımına rağmen derece 3 ve üzeri toksisite tekrarlar ise, tedavi derece 1 düzeyine gerileyene kadar kesilmeli ve klinik duruma ile hasta tercihlerine göre ikinci bir doz azaltımıyla yeniden başlanması değerlendirilebilir. Ancak, derece 4 toksisite gelişmesi ya da iki doz azaltımına karşın persistan derece 3 ve üzeri toksisite varlığında ilacın kalıcı olarak kesilmesi önerilmektedir (20).

Yorgunluk pemigatinib ile ilşikili sıklıkla gözlenen bir yan etkidir ancak bu yan etkinin patofizyolojisi net bir şekilde aydınlatılamamıştır. İlaca bağlı mineral ve elektrolit dengesizlikleri veya ilacın henüz tanımlanmamış diğer etkileri, altta yatan maligniteye bağlı hastalık kaynaklı faktörler, ya da kanser tanısıyla ilişkili psikolojik etkenler yer almaktadır. Altta yatan biyokimyasal bozukluk tespit edilmesi halinde, bunların düzeltilmesine ek olarak, hastaların beslenme ve uyku düzenlerini optimize etmeleri, ayrıca zihinsel rahatlama ve egzersiz programlarına katılmaları teşvik edilmelidir (21).

Pemigatinib ilişkili toksisitelerde doz azaltımı planlandığında ilk doz azaltımı 9 mg/gün, ikinci doz azaltımı 4.5 mg/gün olarak planlanmalıdır. Faz çalışmalarında üçüncü bir doz azaltımı söz konusu değildir, bu durumda tedavi kesilmesi değerlendirilmelidir (6, 8).

KAYNAKLAR

1. Roskoski R. The role of fibroblast growth factor receptor (FGFR) protein-tyrosine kinase inhibitors in the treatment of cancers including those of the urinary bladder. *Pharmacol Res*; 151. Epub ahead of print 1 January 2020. DOI: 10.1016/J.PHRS.2019.104567.
2. Casadei C, Dizman N, Schepisi G, et al. Targeted therapies for advanced bladder cancer: new strategies with FGFR inhibitors. *Ther Adv Med Oncol*; 11. Epub ahead of print 2019. DOI: 10.1177/1758835919890285.
3. Du G, Jiang J, Wu Q, et al. Discovery of a Potent Degrader for Fibroblast Growth Factor Receptor 1/2. *Angewandte Chemie International Edition* 2021; 60: 15905–15911.
4. FDA approves pemigatinib for relapsed or refractory myeloid/lymphoid neoplasms with FGFR1 rearrangement | FDA, https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pemigatinib-relapsed-or-refractory-myeloidlymphoid-neoplasms-fgfr1-rearrangement (accessed 7 November 2025).
5. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020; 21: 671–684.
6. Vogel A, Sahai V, Hollebecque A, et al. An open-label study of pemigatinib in cholangiocarcinoma: final results from FIGHT-202. *ESMO Open* 2024; 9: 103488.
7. Verstovsek S, Gotlib J, Vannucchi AM, et al. FIGHT-203, an Ongoing Phase 2 Study of Pemigatinib in Patients With Myeloid/Lymphoid Neoplasms (MLNs) With Fibroblast Growth Factor Receptor 1 (FGFR1) Rearrangement (MLNFGFR1): A Focus on Centrally Reviewed Clinical and Cytogenetic Responses in Previousl…. *Blood* 2022; 140: 3980–3982.
8. Vannucchi AM, Patel JL, Shomali WE, et al. MPN-384 A Phase 2 Study of Pemigatinib (FIGHT-203; INCB054828) in Patients With Myeloid/Lymphoid Neoplasms With Fibroblast Growth Factor Receptor 1 (FGFR1) Gene Rearrangement. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2024; 24: S430–S431.
9. Subbiah V, Verstovsek S. Clinical development and management of adverse events associated with FGFR inhibitors. *Cell Rep Med*; 4. Epub ahead of print 17 October 2023. DOI: 10.1016/J.XCRM.2023.101204.
10. Gong X, Akil A, Ndi A, et al. Population pharmacokinetic and exposure-response analyses of pemigatinib in patients with advanced solid tumors including cholangiocarcinoma. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2023; 12: 1784–1794.
11. Hoy SM. Pemigatinib: First Approval. *Drugs* 2020; 80: 923–929.
12. Matranga G, Carollo A, Alaimo M, et al. Safety profiles of the new target therapies—pemigatinib, futibatinib, and ivosidenib—for the treatment of cholangiocarcinoma: a systematic review. *Ther Adv Drug Saf* 2025; 16: 20420986251347376.
13. Hsu J, Francis JH, Ahmad S. Ocular toxicities of fibroblast growth factor receptor inhibitors: A review. *Surv Ophthalmol* 2024; 69: 34–41.
14. Kommalapati A, Tella SH, Borad M, et al. FGFR Inhibitors in Oncology: Insight on the Management of Toxicities in Clinical Practice. *Cancers (Basel)*; 13. Epub ahead of print 2 June 2021. DOI: 10.3390/CANCERS13122968.
15. Brauer A, Waheed S, Singh T, et al. Improvement in Hyperphosphatemia Using Phosphate Education and Planning Talks. *Journal of Renal Nutrition* 2019; 29: 156–162.
16. Ghimire S, Castelino RL, Lioufas NM, et al. Nonadherence to Medication Therapy in Haemodialysis Patients: A Systematic Review. *PLoS One*; 10. Epub ahead of print 1 December 2015. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0144119.
17. Salari P, Nikfar S, Abdollahi M. A meta-analysis and systematic review on the effect of probiotics in acute diarrhea. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2012; 11: 3–14.
18. Angarone M. Fungal infections in cancer patients. *Cancer Treat Res* 2015; 161: 129–155.
19. Gandhi M, Brieva JC, Lacouture ME. Dermatologic infections in cancer patients. *Cancer Treat Res* 2014; 161: 299–317.
20. Lacouture ME, Sibaud V, Anadkat MJ, et al. Dermatologic Adverse Events Associated with Selective Fibroblast Growth Factor Receptor Inhibitors: Overview, Prevention, and Management Guidelines. *Oncologist* 2021; 26: e316–e326.
21. Bower JE, Bak K, Berger A, et al. Screening, assessment, and management of fatigue in adult survivors of cancer: an American Society of Clinical oncology clinical practice guideline adaptation. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1840–1850.

LİRAFUGRATİNİB (RLY-4008)

Özge BÜYÜKAHISHA [1]

MOLEKÜL

Lirafugratinib (RLY-4008), fibroblast büyüme faktörü reseptör 2'yi (FGFR2) hedeflemek üzere geliştirilmiş, oral biyoyararlanıma sahip, küçük molekül yapısında, geri dönüşümsüz (kovalent) bir tirozin kinaz inhibitörüdür (1). Molekül, FGFR ailesi içinde özellikle FGFR2'ye yüksek derecede selektivite gösterecek şekilde tasarlanmıştır. Molekül, kinaz domeninin ATP bağlanma bölgesine yerleşir ve Cys491 rezidüsüne kovalent bağlanarak enzimin kalıcı inhibisyonunu sağlar (2).

FGFR ailesi üyelerinin (FGFR1–4) kinaz domenleri hem sekans hem de yapısal düzeyde büyük benzerlik gösterir (3,4). Bu yüksek homoloji, klasik yapı-temelli ilaç tasarımı yaklaşımları ile FGFR2-selektif inhibitör geliştirilmesini zorlaştırmıştır. ATP bağlanma cepleri büyük ölçüde korunmuştur ve kristal yapı analizleri üzerinden yapılan geleneksel optimizasyon çalışmaları yeterli izoform selektivitesi sağlayamamıştır. Bu nedenle lirafugratinib'in keşfi, klasik statik yapı analizlerinin ötesine geçerek proteinlerin konformasyonel dinamiklerini inceleyen uzun zaman ölçekli moleküler dinamik (MD) simülasyonlarına dayandırılmıştır. Bu analizler FGFR1 ve FGFR2 kinaz domenlerinin P-loop dinamikleri arasında belirgin farklılıklar olduğunu göstermiştir. FGFR2'de P-loop daha stabil ve uzamış konformasyonu sürdürebilirken, FGFR1'de daha fleksibl yapıdadır. Bu biyofiziksel fark selektif bağlanma tasarımına olanak sağlamıştır (5).

Bu tasarım sürecinin nihai ürünü olan lirafugratinib:

- FGFR2'ye yüksek afinite ile bağlanan,
- Cys491 rezidüsüne kovalent olarak bağlanabilen,
- FGFR1 ve FGFR4'e minimal aktivite gösteren,
- Klinik geliştirmeye taşınmış ilk yüksek derecede selektif FGFR2 inhibitörüdür (6).

Sonuç olarak lirafugratinib'in molekül yapısı, FGFR ailesi üyeleri arasındaki yüksek yapısal benzerliğe rağmen seçici inhibisyonun mümkün olduğunu göstermektedir. Statik yapı analizlerinin ötesine geçilerek proteinlerin konformasyonel hareketlerinden yararlanılmış ve özellikle P-loop dinamikleri selektivite için kullanılmıştır. Biyaryl eter yapısına eklenen tek bir flor atomu, kovalent warhead'in Cys491 ile uygun hizalanması ve kinazın inaktif konformasyonunun stabilize edilmesi birlikte yüksek FGFR2 selektivitesini sağlamıştır. Bu yaklaşım, modern kinaz inhibitörü geliştirme sürecinde dinamik-temelli tasarımın önemini ortaya koymaktadır (7).

MOLEKÜLÜN BİYOKİMYASAL PROFİLİ

Lirafugratinib'in en belirgin özelliği, FGFR ailesi içinde FGFR2'ye yüksek derecede selektivite göstermesidir. Bu selektivite:

- FGFR1'i minimal düzeyde inhibe eder (hiperfosfatemi riskini azaltma potansiyeli),
- FGFR4 üzerindeki etkisi sınırlıdır (gastrointestinal toksisiteyi azaltma potansiyeli).
- Daha sürdürülebilir doz yoğunluğu sağlama potansiyeline sahiptir.

[1] Uzm. Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji AD., drozgebuyukahisha@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-0424-8727

DOI: 10.37609/akya.4435.c21736

3. Tırnak Toksisiteleri ve Paronişi

CTCAE v6.0'a göre:

- **Grade 1:** Hafif inflamasyon
- **Grade 2:** Lokal tedavi gerektirir
- **Grade 3:** Cerrahi girişim veya IV antibiyotik gerektirir

Yönetim

- Travmadan korunma
- Antiseptik soaks ve topikal antibiyotik
- İleri vakalarda oral antibiyotik
- Şiddetli olgularda geçici tedaviye ara verilmesi (16,17).

4. Hiperfosfatemi

Pan-FGFR inhibitörlerinde sık olmakla birlikte, lirafugratinib'in FGFR1'e göre yüksek selektivitesi nedeniyle daha sınırlı beklenmektedir. Bununla birlikte rutin serum fosfat izlemi önerilir.

CTCAE derecelendirmesine göre:

- **Grade 1:** Laboratuvar bulgusu
- **Grade 2:** Non-invaziv müdahale gerekir
- **Grade 3:** Klinik olarak anlamlı, hastaneye yatış gerekebilir (16,17).

Yönetim

- Düşük fosfat diyeti
- Fosfat bağlayıcılar
- Gerekirse tedaviye ara verilmesi

5. Oküler Toksisite

FGFR inhibitörleri ile kuru göz ve nadiren retinal olaylar bildirilmiştir.

Yönetim

- Başlangıçta göz muayenesi
- Semptom gelişirse acil oftalmoloji değerlendirmesi
- Şüpheli retinal olaylarda tedaviye ara verilmesi (16,17).

KAYNAKLAR

1. Hollebecque, Antoine, et al. "Efficacy and safety of lirafugratinib in FGFRi-naïve cholangiocarcinoma (CCA) patients harboring FGFR2 fusions/rearrangements (FGFR2 f/r)." (2026): 476-476.
2. Schönherr, Heike, et al. "Discovery of lirafugratinib (RLY-4008), a highly selective irreversible small-molecule inhibitor of FGFR2." Proceedings of the National Academy of Sciences 121.6 (2024): e2317756121.
3. Babina, Irina S., and Nicholas C. Turner. "Advances and challenges in targeting FGFR signalling in cancer." Nature Reviews Cancer 17.5 (2017): 318-332.
4. Katoh, Masaru. "Fibroblast growth factor receptors as treatment targets in clinical oncology." Nature reviews Clinical oncology 16.2 (2019): 105-122.
5. Sootome, Hiroshi, et al. "Futibatinib is a novel irreversible FGFR 1–4 inhibitor that shows selective antitumor activity against FGFR-deregulated tumors." Cancer Research 80.22 (2020): 4986-4997.
6. Subbiah, Vivek, et al. "RLY-4008, the first highly selective FGFR2 inhibitor with activity across FGFR2 alterations and resistance mutations." Cancer discovery 13.9 (2023): 2012-2031.
7. Gattineni, Jyothsna, et al. "Regulation of renal phosphate transport by FGF23 is mediated by FGFR1 and FGFR4." American Journal of Physiology-Renal Physiology 306.3 (2014): F351-F358.
8. Goyal, Lipika, et al. "Targeting FGFR inhibition in cholangiocarcinoma." Cancer Treatment Reviews 95 (2021): 102170.
9. Helsten, Teresa, et al. "The FGFR landscape in cancer: analysis of 4,853 tumors by next-generation sequencing." Clinical cancer research 22.1 (2016): 259-267.
10. Gu, Weiquan, et al. "Comprehensive identification of FGFR1-4 alterations in 5 557 Chinese patients with solid tumors by next-generation sequencing." American Journal of Cancer Research 11.8 (2021): 3893.
11. Elevar Therapeutics submits new drug application to FDA for lirafugratinib as second-line treatment option for cholangiocarcinoma. News release. Elevar Therapeutics. January 29, 2026. Accessed January 30, 2026. https://tinyurl.com/bdfx-bx3f
12. Kalyukina, Maria, et al. "TAS-120 cancer target binding: defining reactivity and revealing the first fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1) irreversible structure." ChemMedChem 14.4 (2019): 494-500.
13. Valle, Juan, et al. "Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer." New England Journal of Medicine 362.14 (2010): 1273-1281.
14. Abou-Alfa, Ghassan K., et al. "Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study." The Lancet Oncology 21.5 (2020): 671-684.
15. Schram, Alison M., et al. "First-in-human study of highly selective FGFR2 inhibitor, RLY-4008, in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma and other advanced solid tumors." (2021): TPS4165-TPS4165.
16. Hollebecque, Antoine, et al. "Efficacy and safety of lirafugratinib in FGFRi-naïve cholangiocarcinoma (CCA) patients harboring FGFR2 fusions/rearrangements (FGFR2 f/r)." (2026): 476-476.
17. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 6.0.
18. Lalla, Rajesh V., et al. "MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy." Cancer 120.10 (2014): 1453-1461.
19. Lacouture, M. E., et al. "Prevention and management of dermatological toxicities related to anticancer agents: ESMO Clinical Practice Guidelines." Annals of Oncology 32.2 (2021): 157-170.

PEXİDARTİNİB

Çiğdem DİNÇKAL [1]

MOLEKÜL

Pexidartinib (PLX3397), CSF-1R başta olmak üzere belirli reseptör tirozin kinazları hedefleyen, küçük moleküllü ve ATP-kompetitif bir inhibitördür(1). Moleküler yapısında yer alan heterosiklik aromatik halkalar ve lipofilik yan zincirler, kinazların katalitik bölgelerine yüksek afinite ile bağlanmasını mümkün kılar. Bu özellik, özellikle tümör mikroçevresinde yer alan CSF-1R bağımlı makrofaj populasyonlarının baskılanmasına yol açarak antitümör etkinin temelini oluşturur(2).

Pexidartinib oral uygulanan bir ilaç olup, maksimum plazma düzeylerine yaklaşık 2,5 saatte ulaşır. Başlıca CYP3A4 ve UGT1A4 tarafından metabolize edilir. Fekal ve renal yolla atılır; yarı ömrü ~26 saat civarındadır. Bu farmakokinetik özellikler, ilacın günlük iki kez verilmesini destekler(3).

Farmakokinetik açıdan, pexidartinib oral uygulamayı takiben hızla sistemik dolaşıma geçer ve absorpsiyonu yemek içeriğinin yağ miktarına anlamlı derecede bağlıdır. Yüksek yağlı bir öğün ile alındığında pik plazma konsantrasyonu (C_{max}) ve sistemik maruziyet (AUC) yaklaşık %100 artarken, düşük yağlı öğün ile alımda bu artış yaklaşık %60 olarak raporlanmıştır(4).

Bu etki, yüksek yağlı öğünle birlikte doz alımının aşırı maruziyete ve buna bağlı yan etki riskine neden olabileceği fikrini desteklemiş ve model-temelli çalışmalar, düşük yağlı öğünlerle (≈11–14 g yağ) 250 mg pexidartinib dozunun aç karnına 400 mg dozuna eşdeğer maruziyet sağladığını göstermiştir(5).

Pexidartinib'in metabolizması büyük ölçüde karaciğerde gerçekleşir; başlıca metabolik yolları sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) ve UDP-glukuronoziltransferaz 1A4 (UGT1A4) tarafından gerçekleştirilir. Bu durum, ilacın güçlü CYP3A4 inhibitörleri veya indükleyicileri ile klinik açıdan anlamlı etkileşimini açıklamaktadır. Klinik farmakokinetik çalışmalar, güçlü bir CYP3A4 inhibitörü olan itraconazole ile eşzamanlı kullanıldığında pexidartinib'in AUC'sinin yaklaşık %70 oranında arttığını göstermiştir; buna bağlı olarak Cmax da artmaktadır(6). Buna karşılık güçlü bir CYP3A4 indükleyicisi olan rifampin ile birlikte kullanıldığında sistemik maruziyet belirgin şekilde azalır. Ayrıca pexidartinib, UGT1A4 ile glukuronidasyon yoluna girerek başlıca inaktif metaboliti ZAAD-1006a'yı oluşturur. Bu nedenle, bu tür etkileşim potansiyeli olan ilaçlar birlikte verildiğinde doz modifikasyonu veya alternatif tedavi stratejilerinin değerlendirilmesi klinik olarak önerilmektedir(6).

ETKİ MEKANİZMASI

Pexidartinib, güncel onkoloji tedavi yaklaşımlarında yer alan, hedefe yönelik küçük moleküllü bir tirozin kinaz inhibitörüdür(3).

Pexidartinib'in farmakolojik etkisi, hücre yüzeyindeki önemli reseptör tirozin kinazlarının inhibisyonuna dayanır:

- CSF-1R (Colony-Stimulating Factor-1 Receptor): Pexidartinib, en belirgin olarak bu reseptörü he-

[1] Uzm. Dr., İzmir Ekonomi Üniversitesi Medical Point Hastanesi,Tıbbi Onkoloji Kliniği, drcigdemdinckal@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-0780-295X

DOI: 10.37609/akya.4435.c21737

KAYNAKLAR

1. Tap WD, Gelderblom H, Palmerini E, Desai J, Bauer S, Blay JY, et al. Pexidartinib versus placebo for advanced tenosynovial giant cell tumour (ENLIVEN): a randomised phase 3 trial. Lancet. 2019;394(10197):478-87.
2. Cassier PA, Italiano A, Gomez-Roca C, Le Tourneau C, Toulmonde M, D'Angelo SP, et al. Long-term clinical activity, safety and patient-reported quality of life for emactuzumab-treated patients with diffuse-type tenosynovial giant-cell tumour. Eur J Cancer. 2020;141:162-70.
3. Monestime S, Lazaridis D. Pexidartinib (TURALIO): The First FDA-Indicated Systemic Treatment for Tenosynovial Giant Cell Tumor. Drugs R D. 2020;20(3):189-95.
4. McCabe C, Wright H, Polson K, Wagner AJ. Supporting patients in the transition to the revised pexidartinib dosing regimen: perspectives from the multidisciplinary clinical and allied health professional team. Orphanet J Rare Dis. 2023;18(1):313.
5. Zahir H, Yin O, Hsu C, Wagner AJ, Jiang J, Wang X, et al. Dosing Recommendation Based on the Effects of Different Meal Types on Pexidartinib Pharmacokinetics in Healthy Subjects: Implementation of Model-informed Drug Development Strategy. Clin Pharmacol Drug Dev. 2023;12(5):475-83.
6. Zahir H, Greenberg J, Shuster D, Hsu C, Watanabe K, LaCreta F. Evaluation of Absorption and Metabolism-Based DDI Potential of Pexidartinib in Healthy Subjects. Clin Pharmacokinet. 2022;61(11):1623-39.
7. Benner B, Good L, Quiroga D, Schultz TE, Kassem M, Carson WE, et al. Pexidartinib, a Novel Small Molecule CSF-1R Inhibitor in Use for Tenosynovial Giant Cell Tumor: A Systematic Review of Pre-Clinical and Clinical Development. Drug Des Devel Ther. 2020;14:1693-704.
8. Wagner AJ, Tap WD, Bauer S, Blay JY, Desai J, Gelderblom H, et al. Long-term efficacy and safety of pexidartinib in patients with tenosynovial giant cell tumor: final results of the ENLIVEN study. Oncologist. 2025;30(7).
9. Xu H, Wu PK, Ye Z, Fan Z, Li T, Chen TW, et al. A Phase 3 Study of the Efficacy and Safety of Pexidartinib in East Asian Patients with Tenosynovial Giant Cell Tumor. Oncol Ther. 2025;13(4):1025-39.
10. Tap WD, Singh AS, Anthony SP, Sterba M, Zhang C, Healey JH, et al. Results from Phase I Extension Study Assessing Pexidartinib Treatment in Six Cohorts with Solid Tumors including TGCT, and Abnormal CSF1 Transcripts in TGCT. Clin Cancer Res. 2022;28(2):298-307.
11. Lamb YN. Pexidartinib: First Approval. Drugs. 2019;79(16):1805-12.
12. Smith CC, Levis MJ, Frankfurt O, Pagel JM, Roboz GJ, Stone RM, et al. A phase 1/2 study of the oral FLT3 inhibitor pexidartinib in relapsed/refractory FLT3-ITD-mutant acute myeloid leukemia. Blood Adv. 2020;4(8):1711-21.
13. Boal LH, Glod J, Spencer M, Kasai M, Derdak J, Dombi E, et al. Pediatric PK/PD Phase I Trial of Pexidartinib in Relapsed and Refractory Leukemias and Solid Tumors Including Neurofibromatosis Type I-Related Plexiform Neurofibromas. Clin Cancer Res. 2020;26(23):6112-21.
14. Rosenbaum E, Kelly C, D'Angelo SP, Dickson MA, Gounder M, Keohan ML, et al. A Phase I Study of Binimetinib (MEK162) Combined with Pexidartinib (PLX3397) in Patients with Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor. Oncologist. 2019;24(10):1309-e983.
15. Voissiere A, Gomez-Roca C, Chabaud S, Rodriguez C, Nkodia A, Berthet J, et al. The CSF-1R inhibitor pexidartinib affects FLT3-dependent DC differentiation and may antagonize durvalumab effect in patients with advanced cancers. Sci Transl Med. 2024;16(731):eadd1834.
16. Tap WD, Wainberg ZA, Anthony SP, Ibrahim PN, Zhang C, Healey JH, et al. Structure-Guided Blockade of CSF1R Kinase in Tenosynovial Giant-Cell Tumor. N Engl J Med. 2015;373(5):428-37.
17. Desai J, Wagner AJ, Carrasco Garcia I, Cesari M, Gordon M, Lin CC, et al. A phase 4, multicenter, global clinical study to evaluate discontinuation and rechallenge of pexidartinib in patients with tenosynovial giant cell tumor previously treated with pexidartinib. Cancer. 2025;131(1):e35634.
18. Dharmani C, Fofah O, Fallon M, Rajper AW, Wooddell M, Salas M. TURALIO((R)) Risk Evaluation and Mitigation Strategy Program (tREMS): 3-year retrospective hepatic safety assessment. Future Oncol. 2024;20(33):2559-64.
19. Piawah S, Hyland C, Umetsu SE, Esserman LJ, Rugo HS, Chien AJ. A case report of vanishing bile duct syndrome after exposure to pexidartinib (PLX3397) and paclitaxel. NPJ Breast Cancer. 2019;5:17.
20. Wang Z, Lv X, Yin H, Jiang L, Li W, Liu Y. High Risk of Drug-Drug Interactions Caused by Pexidartinib via UDP-Glucuronosyltransferases Inhibition. Chem Res Toxicol. 2026.

VİMSELTİNİB

Ahmet Melih ARSLAN [1]

MOLEKÜL TANIMLAMA

Vimseltinib, "anahtar-kontrol" (switch-control) mekanizmasını kullanarak koloni uyarıcı faktör 1 reseptörünü (CSF1R) güçlü ve son derece seçici bir biçimde inhibe eden yeni nesil bir oral tirozin kinaz inhibitörüdür. İlaç, reseptörün "anahtar cep" (switch pocket) bölgesine spesifik olarak bağlanarak aktivasyon mekanizmasını bloke eder ve yapıyı inaktif formda stabilize eder. Vimseltinib, yapısal benzerliği olan diğer kinazlara (FLT3, KIT, PDGFR-α/β vs) kıyasla CSF1R üzerinde 500 kattan fazla bir seçicilik gösterir. Bu yüksek seçicilik, onu peksidartinib gibi hedef dışı (off-target) etkileri fazla olan multi-kinaz inhibitörlerinden ayıran ve toksisite profilini minimize eden en temel özelliktir (1,2).

ETKİ MEKANİZMASI

Tip 3 reseptör tirozin kinaz ailesinin bir üyesi olan CSF1R'nin, koloni uyarıcı faktör 1 (CSF1) ve interlökin 34 (IL-34) olmak üzere tanımlanmış iki endojen ligandı bulunmaktadır. Bu reseptör üzerinden gerçekleşen sinyal iletimi; makrofajlar, osteoklastlar ve mikroglia gibi miyeloid kökenli hücrelerin farklılaşması, çoğalması ve sağkalımı açısından hayati öneme sahiptir(3). CSF1R sinyalizasyonundaki düzensizlikler; başta maligniteler olmak üzere inflamatuar hastalıklar ve Alzheimer ile Parkinson gibi nörodejeneratif süreçlerin patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir (1). Tümör mikroçevresinde bulunan makrofajlar, ortamdaki sitokinlerin (IL-4, IL-10, IL-13 vb.) ve büyüme faktörlerinin etkisiyle pro-inflamatuar veya anti-inflamatuar özellik kazanacak şekilde fenotip değiştirebilirler (Şekil-1). CSF1R uyarısıyla ile sayıca artan anti-inflamatuar M2 tümör ilişkili makrofajlar (TAM), anti-inflamatuar bir ortam yaratarak anti-tümöral immun yanıtı baskılar ve tümör büyümesine, anjiyogenezise, invazyona ve metastaza zemin hazırlarlar (1,4,5). Ayrıca, CSF1R pozitif monositlerden köken alan osteoklastlar kemik yıkımını tetikleyerek tümörün kemik dokusuna invazyonunu kolaylaştırır(5). Ortamdaki M2 makrofaj yoğunluğunun artması; CD8+ sitotoksik T hücrelerinin fonksiyonunu bozar, düzenleyici T hücrelerini (Treg) bölgeye çeker ve PD-L1 ekspresyonunu artırarak immün kontrol noktası inhibitörlerine karşı direnç gelişmesine neden olabilir (6,7). Yapılan çalışmalar, birçok kanser türünde tümör dokusundaki CSF1R bağımlı makrofaj yoğunluğunun, daha kısa sağkalımla ilişkili olduğunu göstermektedir (3,8–10).

Tenosinoviyal dev hücreli tümör (TGCT), eklem, bursa ve tendon kılıflarının sinoviyal yüzeyinden gelişen, nadir görülen, lokal agresif seyreden bir neoplazmdır (11,12). Hastalık sıklıkla 35-50 yaş aralığındaki genç erişkin popülasyonda görülür. Lokalize form (L-TGCT) tipik olarak genellikle küçük eklemlerde, dizde ve kalçada tek bir nodül olarak ortaya çıkarken; yaygın form (D-TGCT) daha çok diz, ayak bileği ve kalça gibi büyük eklemleri tutan çoklu nodüller şeklinde ortaya çıkar, agresif büyüme ve sinoviyumun yaygın tutulumu ile karakterizedir (11,13).

[1] Uzm. Dr., Adana Seyhan Devlet Hastanesi, Medikal Onkoloji Kliniği, dramarslan@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-6126-4611

DOI: 10.37609/akya.4435.c21738

7. Vimseltinib **embriyo-fetal toksisiteye** neden olabilir. Kadınlarda tedavi başlamadan önce gebelik testi yapılmalıdır. Kadın hastalar ve partnerleri, tedavi süresince ve son dozdan sonraki 1 ay boyunca etkili kontrasepsiyon kullanmalıdır. Emzirme, tedavi süresince ve son dozdan sonra 1 ay boyunca önerilmez.

KAYNAKLAR

1. Caldwell TM, Ahn YM, Bulfer SL, Leary CB, Hood MM, Lu WP, et al. Discovery of vimseltinib (DCC-3014), a highly selective CSF1R switch-control kinase inhibitor, in clinical development for the treatment of Tenosynovial Giant Cell Tumor (TGCT). Bioorg Med Chem Lett [Internet]. 2022 Oct 15 [cited 2026 Jan 24];74:128928.
2. Gelderblom H, Razak AA, Taylor MH, Bauer TM, Wilky B, Martin-Broto J, et al. CSF1R Inhibition in Patients with Advanced Solid Tumors or Tenosynovial Giant Cell Tumor: A Phase I Study of Vimseltinib. Clinical Cancer Research [Internet]. 2024 Sep 15 [cited 2026 Jan 24];30(18):3996–4004.
3. Cannarile MA, Weisser M, Jacob W, Jegg AM, Ries CH, Rüttinger D. Colony-stimulating factor 1 receptor (CSF1R) inhibitors in cancer therapy. J Immunother Cancer [Internet]. 2017 Jul 18 [cited 2026 Jan 11];5(1). Available from: https://jitc.bmj.com/content/5/1/53
4. Noy R, Pollard JW. Tumor-associated macrophages: from mechanisms to therapy. Immunity [Internet]. 2014 Jul 17 [cited 2026 Jan 22];41(1):49. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4137410/
5. Mun SH, Park PSU, Park-Min KH. The M-CSF receptor in osteoclasts and beyond. Exp Mol Med [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2026 Jan 25];52(8):1239. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8080670/
6. Rosenbaum E, Seier K, Bradic M, Movva S, Kelly CM, Dickson MA, et al. A phase I study of the CSF1R inhibitor vimseltinib in combination with the PD-L1 inhibitor avelumab in patients with advanced sarcoma. ESMO Open [Internet]. 2025 Aug 1 [cited 2026 Jan 25];10(8):105522. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12314374/
7. Peranzoni E, Lemoine J, Vimeux L, Feuillet V, Barrin S, Kantari-Mimoun C, et al. Macrophages impede CD8 T cells from reaching tumor cells and limit the efficacy of anti–PD-1 treatment. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 2018 Apr 24 [cited 2026 Jan 25];115(17):E4041–50. Available from: https://pmc.ncbi.nlm. nih.gov/articles/PMC5924916
8. Pedersen MB, Danielsen A V., Hamilton-Dutoit SJ, Bendix K, Nørgaard P, Møller MB, et al. High intratumoral macrophage content is an adverse prognostic feature in anaplastic large cell lymphoma. Histopathology [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2026 Jan 22];65(4):490–500. Available from: /doi/pdf/10.1111/his.12407
9. Zhang Q wen, Liu L, Gong C yang, Shi H shan, Zeng Y hui, Wang X ze, et al. Prognostic Significance of Tumor-Associated Macrophages in Solid Tumor: A Meta-Analysis of the Literature. PLoS One [Internet]. 2012 [cited 2026 Jan 22];7(12):e50946. Available from: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0050946
10. Smith BD, Kaufman MD, Wise SC, Ahn YM, Caldwell TM, Leary CB, et al. Vimseltinib: A Precision CSF1R Therapy for Tenosynovial Giant Cell Tumors and Diseases Promoted by Macrophages. Mol Cancer Ther [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2026 Jan 22];20(11):2098. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9398179/
11. Palmerini E, Trent JC, Hornicek Jr FJ. Medical Management of Tenosynovial Giant Cell Tumor. Curr Oncol Rep [Internet]. 2025 Jul 1 [cited 2026 Jan 5];27(7):844. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12328534/
12. Verspoor FGM, Van Der Geest ICM, Vegt E, Veth RPH, Van Der Graaf WT, Schreuder HB. Pigmented villonodular synovitis: current concepts about diagnosis and management. Future Oncol [Internet]. 2013 Oct [cited 2026 Jan 5];9(10):1515–31. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24106902/
13. Ehrenstein V, Andersen SL, Qazi I, Sankar N, Pedersen AB, Sikorski R, et al. Tenosynovial Giant Cell Tumor: Incidence, Prevalence, Patient Characteristics, and Recurrence. A Registry-based Cohort Study in Denmark. J Rheumatol [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2026 Jan 5];44(10):1476–83. Available from: https://www.jrheum.org/content/44/10/1476
14. West RB, Rubin BP, Miller MA, Subramanian S, Kaygusuz G, Montgomery K, et al. A landscape effect in tenosynovial giant-cell tumor from activation of CSF1 expression by a translocation in a minority of tumor cells. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 2006 Jan 17 [cited 2026 Jan 20];103(3):690. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1325107/
15. Chan AS, Katiyar V, Dy P, Singh V. Updates on the Treatment of Tenosynovial Giant Cell Tumor. Hematology/ Oncology and Stem Cell Therapy [Internet]. 2023 [cited 2026 Jan 22];16(4):307–15. Available from: https://journals.lww.com/hosct/fulltext/2023/16040/updates_on_the_treatment_of_tenosynovial_giant.2.aspx
16. Gelderblom H, Bhadri V, Stacchiotti S, Bauer S, Wagner AJ, van de Sande M, et al. Vimseltinib versus placebo for tenosynovial giant cell tumour (MOTION): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet [Internet]. 2024 Jun 22 [cited 2026 Jan 22];403(10445):2709. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11740396/
17. Tap WD, Gelderblom H, Palmerini E, Desai J, Bauer S, Blay JY, et al. Pexidartinib versus placebo for advanced tenosynovial giant cell tumour (ENLIVEN): a randomised phase 3 trial. Lancet [Internet]. 2019 Aug 10 [cited 2026 Jan 22];394(10197):478–87. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31229240/
18. Vimseltinib Side Effects: Common, Severe, Long Term [Internet]. [cited 2026 Feb 8]. Available from: https://www.drugs.com/sfx/vimseltinib-side-effects.html
19. fda, cder. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION These highlights do not include all the information needed to use ROMVIMZA TM safely and effectively. See full prescribing information for ROMVIMZA TM. [cited 2026 Feb 8]
20. DailyMed - ROMVIMZA - vimseltinib kapsül [Internet]. [cited 2026 Feb 8]. Available from: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid= f73c7a62-9601-4df0-810f-100f515d79ea
21. Vimseltinib: Drug information - UpToDate [Internet]. [cited 2026 Jan 25]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/vimseltinib-drug-information
22. Romvimza (vimseltinib) [prescribing information]. Waltham, MA: Deciphera Pharmaceuticals LLC; December 2025.

PİMİCOTİNİB

Seray SARAY [1]

MOLEKÜL

Tenosinovyal dev hücreli tümör (TGCT), eklem sinovyumu, bursalar ve tendon kılıflarından köken alan, histolojik olarak benign karakterde olmasına rağmen lokal agresif büyüme paterni sergileyen, nadir görülen bir mezenkimal neoplazmdır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamasında lokalize ve diffüz tip olarak ayrılan bu hastalık, özellikle diffüz formunda yüksek nüks oranları ve ciddi morbidite ile seyreder (1,2). Hastalığın etyopatogenezinde, CSF1 genini (1p13) ve COL6A3 genini (2q35) içeren spesifik bir kromozomal translokasyon [t(1;2)] merkezi rol oynar (3,4). Bu genetik olay, neoplastik hücrelerde koloni uyarıcı faktör-1 (CSF-1) aşırı ekspresyonuna yol açar ve "peyzaj etkisi" (landscape effect) ile tümör mikroçevresine yoğun bir makrofaj infiltrasyonu sağlar (5).

Pimicotinib (ABSK021), bu patolojik döngüyü kırmak üzere geliştirilmiş, yüksek seçiciliğe sahip, oral biyoyararlanımlı yeni nesil bir CSF-1R inhibitörüdür. Pimicotinib (kod adı ABSK021), koloni uyarıcı faktör-1 reseptörünü (CSF-1R; CD115) hedefleyen, ATP-yarışmalı, küçük molekül yapısında bir tirozin kinaz inhibitörüdür (6,7). İlaç, CSF-1R'ye bağlanarak reseptörün dimerizasyonunu ve otofosforilasyonunu engeller, böylece aşağı akım sinyal yolaklarını (PI3K/Akt, MAPK) bloke eder (6,7). Pimicotinib'in en önemli özelliği, c-Kit ve PDGFR gibi yapısal benzerliği olan diğer kinazlara kıyasla CSF-1R'ye karşı gösterdiği yüksek seçiciliktir. Bu durum, "off-target" toksisiteleri minimize etmeyi hedefler (8).

CSF-1R inhibitörleri sınıfında moleküller arası selektivite farklılıkları; klinik pratikte karaciğer toksisitesi başta olmak üzere sınıf içi yan etki çeşitliliğine katkıda bulunabilmektedir (8,9). Bu nedenle pimicotinib'in geliştirilme rasyoneli, TGCT'de belirleyici olan CSF-1/CSF-1R eksenini güçlü biçimde baskılarken, istenmeyen kinaz etkileşimlerini azaltma hedefi üzerine kuruludur (6,8). "Peyzaj etkisi" ile tümör hacminin önemli bölümünün reaktif makrofajlardan oluşması, bu eksenin hedeflenmesiyle hem radyolojik yanıtların hem de semptom yükünde düzelmelerin birlikte görülebilmesini açıklayan temel biyolojik çerçeveyi oluşturur (5,6).

ETKİ MEKANİZMASI

Koloni uyarıcı faktör-1 (CSF-1), mononükleer fagositik serinin (monosit, makrofaj, osteoklast) proliferasyonu ve sağkalımı için elzem bir glikoproteindir (10). CSF-1R (M-CSFR), tip III reseptör tirozin kinaz ailesine aittir ve ligandı ile bağlandığında aktive olur (9). Reseptör ekspresyonu esas olarak myeloid seride görülmekle birlikte, geniş bir doku dağılımına sahiptir (11).

Normal fizyolojide CSF-1, osteoblastlar tarafından salgılanarak osteoklast progenitörlerinin çoğalmasını uyarır ve kemik homeostazına katkıda bulunur (12). Ayrıca dokuya özgü makrofaj alt tiplerinin gelişimi ve doku homeostazında kritik rol oynar; mikroglia gibi hücrelerin biyolojisinde belirleyici etkileri vardır (13).

[1] Doç. Dr., Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, drseraysaray@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-5916-6265

DOI: 10.37609/akya.4435.c21739

(CPK) düzeylerinde artış, yorgunluk, özellikle yüz ve periorbital bölgede belirginleşebilen ödem, hafif şiddette gastrointestinal semptomlar (bulantı ve diyare) ve deri döküntüleri yer almıştır (30). Bu yan etkilerin büyük çoğunluğu derece 1–2 şiddetinde olup klinik olarak yönetilebilir niteliktedir ve nadiren tedavinin kalıcı olarak kesilmesini gerektirmiştir (30). Kreatin fosfokinaz artışları çoğunlukla asemptomatik seyretmiş ve klinik rabdomiyoliz ile ilişkili bulunmamıştır (30). Ödem gelişimi, CSF-1R inhibisyonunun makrofaj fonksiyonu ve vasküler permeabilite üzerindeki etkileri ile ilişkili olabileceği düşünülen, sınıf etkisi ile uyumlu bir bulgudur (30). Yan etkilerin çoğu doz azaltımı veya kısa süreli tedavi araları ile yönetilebilir niteliktedir. Tedaviyi bırakma oranlarının düşük düzeyde raporlanmış olması (kongre analizlerinde) tedavi sürdürülebilirliğine işaret etmektedir (30,31).

YAN ETKİ YÖNETİMİ

Pimicotinib tedavisi sırasında yan etki yönetimi, tedavi öncesi risk değerlendirmesi, düzenli laboratuvar izlemi ve semptomlara yönelik erken müdahaleyi içeren multidisipliner bir yaklaşım gerektirir (35). CSF-1R inhibitörleri sınıfında hepatotoksisite en kritik güvenlilik parametrelerinden biri olduğundan, tedavi öncesinde bazal karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT, ALP, GGT ve total bilirubin) değerlendirilmelidir (8,33,35). Tedavi sırasında özellikle ilk aylarda düzenli aralıklarla karaciğer enzimlerinin izlenmesi önerilir (35). Hafif ve asemptomatik transaminaz yükselmelerinde yakın izlem yeterli olabilirken, derece ≥3 yükselmelerde geçici tedavi arası, doz azaltımı veya nadiren tedavi kesilmesi gerekebilir (30,35). Klinik değerlendirme sırasında eş zamanlı hepatotoksik ilaç kullanımı, viral hepatitler, alkol kullanımı ve safra yolu patolojileri gibi alternatif nedenler mutlaka dışlanmalıdır (33,35).

Kreatin fosfokinaz yüksekliği, pimicotinib ile sık gözlenen ancak çoğunlukla asemptomatik bir laboratuvar anomalisidir (30,31). Semptomatik miyalji, kas güçsüzlüğü veya belirgin CPK yükselmesi durumunda tedaviye geçici ara verilmesi ve klinik düzelme sonrası doz modifikasyonu uygulanabilir (30,35). Hastaların yoğun fiziksel aktiviteden kaçınmaları ve yeterli hidrasyon sağlamaları önerilir (35).

Ödem gelişimi genellikle hafif-orta şiddette olup konservatif önlemlerle yönetilebilir (30,35). Tuz kısıtlaması, ekstremite elevasyonu ve gerekli durumlarda kısa süreli diüretik tedavisi uygulanabilir (35). Periorbital ödem kozmetik açıdan rahatsız edici olabilir ancak genellikle tedavi kesilmesini gerektirmez (30).

Gastrointestinal yan etkiler çoğunlukla hafif düzeydedir ve destekleyici tedavi ile kontrol altına alınabilir (30,35). Bulantı için antiemetik tedavi, diyare için antidiyareik ajanlar ve uygun hidrasyon önerilir (35). Diyet düzenlemesi ve semptomatik tedavi çoğu hastada yeterlidir (35).

Deri döküntüleri genellikle hafif inflamatuvar veya makülopapüler karakterdedir (30). Topikal kortikosteroidler, nemlendiriciler ve antihistaminikler etkili olabilir (35). Şiddetli döküntülerde dermatoloji konsültasyonu önerilir (35).

Genel olarak pimicotinib tedavisi sırasında advers olayların büyük çoğunluğu yönetilebilir niteliktedir ve uygun doz modifikasyonları ile tedavi sürekliliği korunabilir (30,31,35). Bu durum, pimicotinib'in TGCT tedavisinde uzun süreli kullanım için uygun bir güvenlilik profiline sahip olduğunu desteklemektedir (6,30,31).

KAYNAKLAR

1. Palmerini E, Trent JC, Hornicek FJ. Medical management of tenosynovial giant cell tumor. Curr Oncol Rep. 2025;27(7):844-855.
2. Stacchiotti S, Ferrari S, Donati DM, Palmerini E. Diffuse-type tenosynovial giant cell tumour: Current treatment concepts and future perspectives. Eur J Cancer. 2016;63:34-40.
3. West RB, Rubin BP, Miller MA, et al. A landscape effect in tenosynovial giant-cell tumor from activation of CSF1 expression by a translocation in a minority of tumor cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006;103(3):690-695.
4. Möller E, Mandahl N, Mertens F, et al. Molecular identification of COL6A3-CSF1 fusion transcripts in tenosynovial giant cell tumors. Genes Chromosomes Cancer. 2008;47(1):21-25.
5. Tap WD, Wainberg ZA, Anthony SP, et al. Structure-guided blockade of CSF1R kinase in tenosynovial giant-cell tumor. N Engl J Med. 2015;373(5):428-437.
6. Niu X, Ravi V, Shan B, et al. MANEUVER: a phase III study of pimicotinib to assess efficacy and safety in tenosynovial giant cell tumor patients. Future Oncol. 2024;20(18):1341-1352.
7. Liang Y, Falchook GS, et al. First-in-human phase 1 study of pimicotinib (ABSK021), a CSF-1R inhibitor, in patients with advanced solid tumors. J Clin Oncol. 2023;41(16_suppl):3100.
8. Peng L, Fang Z, Zhang W, Rao GW, Zheng Q. Recent advances in colony-stimulating factor-1 receptor inhibitors. Biochem Pharmacol. 2025;242:117187.
9. Cannarile MA, Weisser M, Jacob W, et al. Colony-stimulating

factor 1 receptor (CSF1R) inhibitors in cancer therapy. J Immunother Cancer. 2017;5(1):53.
10. Stanley ER, Heard PM. Factors regulating macrophage production and growth. Purification and some properties of the colony-stimulating factor from medium conditioned by mouse L cells. J Biol Chem. 1977;252(12):4305-4312.
11. Stanley ER, Chitu V. CSF-1 receptor signaling in myeloid cells. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2014;6(6):a021857.
12. Wittrant Y, Gorin Y, Mohan S, Wagner B, Abboud-Werner SL. Colony-stimulating factor-1 directly inhibits receptor activator of nuclear factor-κB ligand expression by osteoblasts. Endocrinology. 2009;150(11):4977-4988.
13. Ginhoux F, Jung S. Monocytes and macrophages: developmental pathways and tissue homeostasis. Nat Rev Immunol. 2014;14(6):392-404.
14. Mo H, Hao Y, Lv Y, Chen Z, Shen J, Zhou S, et al. Overexpression of macrophage colony-stimulating factor-1 receptor as a prognostic factor for survival in cancer: a systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2021;100(12):e25218.
15. Tomassetti C, Insinga G, Gimigliano F, Morrione A, Giordano A, Giurisato E. Insights into CSF-1R expression in the tumor microenvironment. Biomedicines. 2024;12(10):2345.
16. Pyonteck SM, Akkari L, Schuhmacher AJ, Bowman RL, Sevenich L, Quail DF, et al. CSF-1R inhibition alters macrophage polarization and blocks glioma progression. Nat Med. 2013;19(10):1264-1272.
17. Giricz O, Mo Y, Dahlman KB, Cotto-Rios XM, Vardabasso C, Nguyen H, et al. The RUNX1/IL-34/CSF-1R axis is an autocrinally regulated modulator of resistance to BRAF-V600E inhibition in melanoma. JCI Insight. 2018;3(14):e120361.
18. Morandi A, Barbetti V, Riverso M, Dello Sbarba P, Rovida E. Colony-stimulating factor-1 receptor sustains ERK1/2 activation and proliferation in breast cancer cell lines. PLoS One. 2011;6(11):e27450.
19. Cho MJ, Lee JY, Shin MG, Kim HJ, Choi YJ, Rho SB, et al. TSC-22 inhibits CSF-1R function and induces apoptosis in cervical cancer. Oncotarget. 2017;8(58):97990-98003.
20. Li NF, Kocher HM, Salako MA, Obermueller E, Sandle J, Balkwill F. A novel function of colony-stimulating factor-1 receptor in hTERT immortalization of human epithelial cells. Oncogene. 2009;28(5):773-780.
21. Ide H, Seligson DB, Memarzadeh S, Xin L, Horvath S, Dubey P, et al. Expression of colony-stimulating factor-1 receptor during prostate development and prostate cancer progression. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002;99(22):14404-14409.
22. Hung JY, Horn D, Woodruff K, Prihoda T, LeSaux C, Peters J, et al. Colony-stimulating factor-1 potentiates lung cancer bone metastasis. Lab Invest. 2014;94(4):371-381.
23. Wen ZQ, Li XG, Zhang YJ, Ling ZH, Lin XJ. Osteosarcoma cell-intrinsic colony-stimulating factor-1 receptor functions to promote tumor cell metastasis through JAG1 signaling. Am J Cancer Res. 2017;7(4):801-815.
24. Dai C, Shen B, Liu S, Li C, Yang S, Wang J, et al. Pharmacologic inhibition of CSF-1R suppresses intrinsic tumor cell growth in osteosarcoma with CSF-1R overexpression. J Transl Med. 2025;23(1):900.
25. Abbisko Therapeutics. Pimicotinib (ABSK021) early clinical development data (poster/abstract). 2023.
26. ClinicalTrials.gov. A Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antitumor Activity of ABSK021 in Participants With Advanced Solid Tumors. NCT04192344.
27. Zhou Y, Yao L, et al. Efficacy and safety profile of pimicotinib (ABSK021) in tenosynovial giant cell tumor (TGCT): Phase 1b update. J Clin Oncol. 2023;41(16_suppl):11559.
28. ClinicalTrials.gov. Study of Pimicotinib (ABSK021) for Tenosynovial Giant Cell Tumor. NCT05804045.
29. Niu X, et al. Pimicotinib in tenosynovial giant cell tumor (TGCT): Efficacy, safety and patient-reported outcomes of phase 3 MANEUVER study. J Clin Oncol. 2025;43(16_suppl):11500.
30. Gelderblom H, Ravi V, Martin-Broto J, et al. Extended efficacy and safety from the phase III MANEUVER trial of pimicotinib in patients with tenosynovial giant cell tumour (TGCT). Ann Oncol. 2025;36(Suppl 1):S1436-S1437.
31. Merck KGaA. Pimicotinib longer-term results in tenosynovial giant cell tumor (press release). 2025.
32. Tap WD, Gelderblom H, Palmerini E, et al. Pexidartinib versus placebo for advanced tenosynovial giant cell tumour (ENLIVEN): a randomised phase 3 trial. Lancet. 2019;394(10197):478-487.
33. U.S. Food and Drug Administration. TURALIO (pexidartinib) prescribing information. 2025.
34. Cassier PA, Italiano A, Gomez-Roca CA, Le Tourneau C, Toulmonde M, Cannarile MA, et al. CSF1R inhibition with emactuzumab in locally advanced diffuse-type tenosynovial giant cell tumors of the tendon sheath: a dose-escalation and dose-expansion phase 1 study. Lancet Oncol. 2015;16(8):949-956.
35. Stacchiotti S, Dürr HR, et al. Best clinical management of tenosynovial giant cell tumour (TGCT): a consensus paper from the community of experts. Cancer Treat Rev. 2023;112:102491.
36. Gelderblom H, et al. Vimseltinib versus placebo for tenosynovial giant cell tumor (MOTION): a randomised phase 3 trial. Lancet. 2024;403:1315-1327.
37. U.S. Food and Drug Administration. FDA approval summary: vimseltinib for symptomatic tenosynovial giant cell tumor. 2025.

ADAGRASİB

Ali KALEM [1]

KRAS BİYOLOJİSİ VE G12C MUTASYONUNUN KLİNİK ÖNEMİ

KRAS, RAS süper ailesine ait küçük bir GTPaz olup, hücre membranına bağlı olarak aktif (GTP-bağlı) ve inaktif (GDP-bağlı) formlar arasında döngüsel bir şekilde çalışır(1). Bu döngü, büyüme faktörü reseptörlerinden gelen sinyallerin hücre çekirdeğine iletilmesini sağlar. KRAS mutasyonları, GTP hidrolizinin bozulmasına yol açarak proteini sürekli aktif konumda tutar ve kontrolsüz hücre proliferasyonuna neden olur(2).

KRAS mutasyonları solid tümörlerde en sık görülen sürücü mutasyonlar arasında yer almakta olup, KHDAK'ta yaklaşık %25–30, kolorektal kanserde %40–45 ve pankreatik kanserde %90'a varan oranlarda saptanmaktadır(3). KRAS G12C mutasyonu ise KHDAK'ta KRAS mutasyonlarının yaklaşık %40–50'sini oluşturmaktadır(4). Bu mutasyonun sigara kullanımı ile güçlü bir ilişkisi bulunmaktadır(4).

MOLEKÜLÜN KISA TANIMI VE FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

Adagrasib (Krazati®), KRAS G12C mutasyonuna selektif, oral biyoyararlanımı yüksek, küçük molekül yapısında bir inhibitördür(5). İlacın yarı ömrü yaklaşık 23 saattir ve bu uzun yarı ömür, hedef protein üzerinde sürekli baskılanma sağlar(6).

Önerilen doz günde iki kez 600 mg'dır; doz azaltımı basamakları günde iki kez 400 mg ve günde bir kez 600 mg'dır. Adagrasib, FDA tarafından Aralık 2022'de en az bir sistemik tedavi sonrası KRAS G12C mutasyonlu lokal ileri veya metastatik KHDAK'ta, Haziran 2024'te ise setuksimab ile kombinasyon halinde daha önce tedavi almış KRAS G12C mutasyonlu metastatik kolorektal kanserde hızlandırılmış onay almıştır(5).

Adagrasib, CYP3A4 başta olmak üzere çeşitli sitokrom P450 enzimleri tarafından metabolize edilir; aynı zamanda güçlü bir CYP3A4 inhibitörüdür ve CYP2C9, CYP2D6 ile P-gp'yi de inhibe eder. Bu nedenle güçlü CYP3A4 inhibitörleri ve indükleyicileri ile klinik açıdan anlamlı ilaç etkileşimleri söz konusudur (7). İlacın merkezi sinir sistemi penetrasyonu, özellikle beyin metastazı olan KHDAK hastalarında klinik avantaj sağlamaktadır(6).

ETKİ MEKANİZMASI

KRAS G12C mutasyonunda glisinin sistein ile yer değiştirmesi, switch-II bölgesinde benzersiz bir allosterik bağlanma cebi oluşturur(8). Adagrasib bu cebe kovalent olarak bağlanarak KRAS G12C proteinini GDP'ye bağlı inaktif durumda kilitler(9). Bu bağlanma sonucunda RAF-MEK-ERK ve PI3K-AKT yolakları baskılanır, hücre döngüsü durur ve apoptoz artar(9).

Wild-type KRAS üzerinde minimal etki göstermesi, hedef dışı toksisitelerin sınırlı kalmasını sağlar.

[1] Uzm. Dr., Giresun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Birimi, kalemali88@gmail.com, ODCID iD:0009-0001-0937-0468

DOI: 10.37609/akya.4435.c21740

nin korunması, uyku düzeninin optimize edilmesi ve yeterli beslenmenin sağlanması temel yaklaşımlar arasında yer almaktadır. Bunun yanı sıra anemi, elektrolit bozuklukları, vitamin eksiklikleri ve endokrin disfonksiyonlar gibi altta yatan nedenler araştırılmalı ve uygun şekilde tedavi edilmelidir. Çoğu olguda destek tedavisi yeterli olmakla birlikte, seçilmiş hastalarda farmakolojik ajanlar kullanılabilir.

Kardiyak toksisite yönetiminde düzenli EKG takibi ve elektrolit dengesinin korunması kritik önem taşımaktadır. QTc süresinin 500 ms'nin üzerine çıkması veya başlangıca göre 60 ms'den fazla artış olması klinik olarak anlamlı kabul edilmekte ve bu durumda tedaviye ara verilmesi gerekmektedir(5,21). QT intervali normale döndüğünde daha düşük doz ile tedavi yeniden başlanabilir. Persistan QT uzaması veya semptomatik aritmi gelişmesi durumunda tedavinin sonlandırılması gerekebilir.

Pnömonit şüphesi olan hastalarda hızlı tanı ve ayırıcı tanı büyük önem taşımaktadır. Enfeksiyöz nedenler dışlandıktan sonra sistemik kortikosteroid tedavisi başlanmalı ve hastalar yakından izlenmelidir. Grade 3 ve üzeri pnömonit gelişmesi durumunda tedavinin kalıcı olarak kesilmesi gerekmektedir(5). Dermatolojik yan etkiler genellikle spesifik tedavi gerektirmemekte olup, hasta bilgilendirmesi ve destekleyici yaklaşımlar yeterli olmaktadır.

Sonuç olarak, adagrasib tedavisine bağlı yan etkilerin yönetiminde grade-temelli, proaktif ve bireyselleştirilmiş yaklaşım, tedavi sürekliliği ile hasta güvenliği arasında optimal dengeyi sağlamaktadır. Klinik deneyim ve mevcut literatür verileri, uygun izlem ve zamanında müdahale ile bu toksisitelerin büyük ölçüde kontrol altına alınabileceğini ve hastaların tedaviden elde edeceği klinik faydanın maksimize edilebileceğini göstermektedir(6,20).

SONUÇ

Adagrasib, KRAS G12C mutasyonlu KHDAK başta olmak üzere çeşitli solid tümörlerde klinik etkinliği kanıtlanmış, yönetilebilir toksisite profiline sahip, yeni nesil bir hedefli tedavi ajanıdır. Kombinasyon stratejileri ve direnç mekanizmalarının daha iyi anlaşılması ile gelecekteki rolünün daha da genişlemesi beklenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Cox AD, Fesik SW, Kimmelman AC, et al. Drugging the undruggable RAS: Mission possible? Nat Rev Drug Discov. 2014;13:828–851.
2. Prior IA, Hood FE, Hartley JL. The frequency of Ras mutations in cancer. Cancer Res. 2020;80:2969–2974.
3. Hobbs GA, Der CJ, Rossman KL. RAS isoforms and mutations in cancer at a glance. J Cell Sci. 2016;129:1287–1292.
4. Skoulidis F, et al. Co-occurring genomic alterations define major subsets of KRAS-mutant lung adenocarcinoma with distinct biology, immune profiles, and therapeutic vulnerabilities. Cancer Discov. 2015;5:860–877.
5. UpToDate. Adagrasib: Drug information. 2025.
6. Jänne PA, Riely GJ, Gadgeel SM, et al. Adagrasib in non-small-cell lung cancer harboring a KRASG12C mutation. N Engl J Med. 2022;387:120–131.
7. Hines JB, et al. Int J Mol Sci. 2023;24:9429.
8. Ostrem JM, Peters U, Sos ML, et al. K-Ras(G12C) inhibitors allosterically control GTP affinity and effector interactions. Nature. 2013;503:548–551.
9. Hallin J, et al. The KRASG12C inhibitor MRTX849 provides insight toward therapeutic susceptibility of KRAS-mutant cancers in mouse models and patients. Cancer Discov. 2020;10:54–71.
10. El Zaitouni S, et al. Clin Med Insights Oncol. 2025.
11. Barlesi F, et al. Adagrasib versus docetaxel in KRASG12C-mutated non-small-cell lung cancer (KRYSTAL-12): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2024.
12. Negrao MV, et al. Intracranial efficacy of adagrasib in patients from the KRYSTAL-1 trial with KRASG12C-mutated non-small-cell lung cancer who have untreated CNS metastases. J Clin Oncol. 2023;41:4472–4477.
13. Amodio V, et al. EGFR blockade reverts resistance to KRASG12C inhibition in colorectal cancer. Cancer Discov. 2020;10:1129–1139.
14. Yaeger R, et al. Adagrasib with or without cetuximab in colorectal cancer with mutated KRAS G12C. N Engl J Med. 2023;388:44–54.
15. Bekaii-Saab TS, et al. Adagrasib in advanced solid tumors harboring a KRASG12C mutation. J Clin Oncol. 2023;41:4097–4106.
16. Awad MM, et al. Acquired resistance to KRASG12C inhibition in cancer. N Engl J Med. 2021;384:2382–2393.
17. Ryan MB, et al. Vertical pathway inhibition overcomes adaptive feedback resistance to KRASG12C inhibition. Clin Cancer Res. 2020;26:1633–1643.
18. Can Şancı P. KRAS inhibitörleri, yan etkileri ve yan etki yönetimi. Türkiye Klinikleri; 2025.
19. Zhang J, Leventakos K, Leal TA, et al. 1133P - Additional practice-informing adverse event patterns and management in the KRYSTAL-1 phase II study of adagrasib (MRTX849) in patients with KRASG12C-mutated NSCLC. Presented at: ESMO Congress 2022; September 9-13, 2022; Paris.
20. Zhang J, et al. Oncologist. 2023;28:287–296.
21. Barnes BJ, Hollands JM. Drug-induced arrhythmias. Crit Care Med. 2010;38:S188–S197.
22. Song M, Zhou H, Yang Z, Lai Y, Ung COL, Hu H. Development and validation of an approach to assessing clinical relevance of potential drug-drug interactions inducing rare but serious adverse events. Clin Transl Sci. 2025;18(5):e70253.
23. European Society for Medical Oncology (ESMO). Management of toxicities from targeted therapies: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol.
24. National Cancer Institute (NCI). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. 2017.

SOTORASİB: ETKİ MEKANİZMASI, KLİNİK KANITLAR VE GÜVENLİLİK YÖNETİMİ

Ahmet ÜNSAL [1]

GİRİŞ

Sotorasib, uzun yıllar boyunca "hedeflenemez" olarak görülen KRAS (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue)'ın tümöre özgü, mutant onkojenik bir formu olan KRAS G12C'yi inhibe eder. KRAS G12C mutasyonu, glisinin sistein ile yer değiştirmesi sonucu oluşan ve onkojenik aktivitenin devam etmesine neden olan belirli bir moleküler alt tiptir. KRAS proteinleri, normal hücre büyümesinde görev alan önemli moleküllerden biridir (1). KRAS, intrinsik GTPaz aktivitesine sahip bir G-proteinidir ve aktive edici mutasyonlar MAPK yolu üzerinden kontrolsüz sinyal iletimine yol açar KRAS proteini, hücre dışı uyaranlara yanıt olarak aktif guanozin trifosfat (GTP) bağlı ve inaktif guanozin difosfat (GDP) bağlı durumlar arasında döngü yaparak çoklu sinyal kaskadlarını kontrol eden, hassas bir şekilde düzenlenmiş moleküler bir anahtar görevi gören bir guanozin trifosfatazdır (GTPaz) (2). KRAS proteinleri, büyüme faktörleri, kemokinler, Ca2+ veya reseptör tirozin kinaz (RTK) tarafından aktive edilebilir. Aktive edilmiş KRAS proteini, hızla RAS/ mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) sinyal yolunu, fosfoinositid 3-kinaz (PI3K)-protein kinaz B (AKT)-mammalian target of rapamycin (mTOR) sinyal yolunu ve diğer sinyal yollarını aktive edebilir, bu da KRAS'ın çok sayıda sinyal yolu ile geniş bir iletişim ağına sahip olduğunu ortaya koyar (2). KRAS G12C varlığı, bu mutasyon için özel olarak geliştirilmiş oral KRAS G12C inhibitörleri ile sonraki basamak tedavilere yanıt ile ilişkilidir (3). Bu inhibitör sınıfının, KRAS G12C dışındaki mutasyonlardaki etkinliği prospektif olarak değerlendirilmemiştir.

Sotorasib, KRAS G12C'yi spesifik ve geri dönüşümsüz olarak inhibe eden küçük bir moleküldür. KRAS G12C mutasyonu, KRAS'ın aktif formunu destekler ve anormal derecede yüksek GTP bağlı KRAS konsantrasyonlarına yol açarak, aşağı akış onkojenik yollarının hiperaktivasyonuna ve kontrolsüz hücre büyümesine neden olur(4). Sotorasib, yalnızca inaktif GDP'ye bağlı konformasyonda bulunan switch II bölgesinin bir cebine kovalent olarak bağlanarak KRAS G12C'yi inaktif durumda hapseder ve KRAS onkojenik sinyallemesini inhibe eder(4). Bu molekül, G12C mutasyonuna özgü sistein kalıntısına geri dönüşümsüz olarak bağlanarak RAS/MAPK yolunun yeniden etkinleşmesini engeller ve böylece tümör hücrelerinin çoğalmasını durdurur. Bu özgüllük, sotorasib'in vahşi tip KRAS üzerinde minimal etki göstermesini sağlayarak daha hedefli bir tedavi profili sunar.

Farmakolojik açıdan sotorasib, oral yoldan alınan küçük molekül bir ajan olup, KRAS G12C mutasyonu taşıyan önceden sistemik tedavi almış ileri evre solid tümörlü hastaları içeren faz 1 çalışmalarda cesaret verici antitümör aktivite sergilemiştir(5). Klinik geliştirme sürecinde elde edilen veriler, özellikle daha önce çoklu basamak sistemik tedavi almış KRAS G12C mutasyonlu ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastalarında umut verici güvenlik ve anlamlı ve kalıcı klinik yanıtlar ile antikanser aktivite sağladığını göstermiştir(6). Bu bulgular sotorasib'in, KRAS için hedeflenebilir mutasyon kavramını klinik uygulamaya taşıyan öncü bir ajan olarak onkoloji pra-

[1] Uzm. Dr., Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, ahmetnsal@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-8625-0761

DOI: 10.37609/akya.4435.c21741

KAYNAKLAR

1. Kim HJ, Lee HN, Jeong MS, Jang SB. Oncogenic KRAS: Signaling and Drug Resistance. *Cancers (Basel)*. 2021;13(22):5599. doi:10.3390/cancers13225599
2. Chour A, Toffart AC, Berton E, Duruisseaux M. Mechanisms of resistance to KRASG12C inhibitors in KRASG12C-mutated non-small cell lung cancer. *Front Oncol*. 2024;14. doi:10.3389/fonc.2024.1328728
3. Miyashita H, Kato S, Hong DS. KRAS G12C inhibitor combination therapies: current evidence and challenge. *Front Oncol*. 2024;14. doi:10.3389/fonc.2024.1380584
4. Lee A. Sotorasib: A Review in KRAS G12C Mutation-Positive Non-small Cell Lung Cancer. *Target Oncol*. 2022;17(6):727-733. doi:10.1007/s11523-022-00922-w
5. Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, et al. KRAS G12C inhibition with sotorasib in advanced solid tumors. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(13):1207-1217. doi:10.1056/NEJMoa1917239
6. Skoulidis F, Li BT, Dy GK, et al. Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(25):2371-2381. doi:10.1056/NEJMoa2103695
7. Huang L, Guo Z, Wang F, Fu L. KRAS mutation: from undruggable to druggable in cancer. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):386. doi:10.1038/s41392-021-00780-4
8. Canon J, Rex K, Saiki AY, et al. The clinical KRAS(G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity. *Nature*. 2019;575(7781):217-223. doi:10.1038/s41586-019-1694-1
9. Kim D, Xue JY, Lito P. Targeting KRAS(G12C): From Inhibitory Mechanism to Modulation of Antitumor Effects in Patients. *Cell*. 2020;183(4):850-859. doi:10.1016/j.cell.2020.09.044
10. Zhao Y, Murciano-Goroff YR, Xue JY, et al. Diverse alterations associated with resistance to KRAS(G12C) inhibition. *Nature*. 2021;599(7886):679-683. doi:10.1038/s41586-021-04065-2
11. Awad MM, Liu S, Rybkin II, et al. Acquired Resistance to KRASG12C Inhibition in Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(25):2382-2393. doi:10.1056/NEJMoa2105281
12. Ostrem JM, Peters U, Sos ML, Wells JA, Shokat KM. K-Ras(G12C) inhibitors allosterically control GTP affinity and effector interactions. *Nature*. 2013;503(7477):548-551. doi:10.1038/nature12796
13. Ryan MB, Corcoran RB. Therapeutic strategies to target RAS-mutant cancers. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(11):709-720. doi:10.1038/s41571-018-0105-0
14. de Langen AJ, Johnson ML, Mazieres J, et al. Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRASG12C mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2023;401(10378):733-746. doi:10.1016/S0140-6736(23)00221-0
15. Skoulidis F, Li BT, Dy GK, et al. Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(25):2371-2381. doi:10.1056/NEJMoa2103695
16. Fakih MG, Kopetz S, Kuboki Y, et al. Sotorasib for previously treated colorectal cancers with KRASG12C mutation (CodeBreaK100): a prespecified analysis of a single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(1):115-124. doi:10.1016/S1470-2045(21)00605-7
17. Amgen Inc. A phase 1b, protocol evaluating the safety, tolerability, pharmacokinetics, and efficacy of sotorasib monotherapy and in combination with other anti-cancer therapies in subjects with advanced solid tumors with KRAS p.G12C mutation (CodeBreaK 101). ClinicalTrials.gov . 2024.
18. Hwang JP, Feld JJ, Hammond SP, et al. Hepatitis B Virus Screening and Management for Patients With Cancer Prior to Therapy: ASCO Provisional Clinical Opinion Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(31):3698-3715. doi:10.1200/JCO.20.01757
19. Amgen Canada Inc. Lumakras (sotorasib) [product monograph]. Preprint posted online March 2025.
20. Amgen Inc. Lumakras (sotorasib) [prescribing information]. Preprint posted online January 2025.
21. Refer to manufacturer labeling.

TRASTUZUMAB

Ahmet BAKLACI [1]

GİRİŞ

Meme kanseri dünya genelinde kadınlarda en sık görülen malignite olup kanser mortalitesinin önde gelen nedenlerinden biridir. Küresel veriler her yıl yaklaşık 2,3 milyon yeni meme kanseri vakası tanısı konulduğunu ve 665.000'den fazla ölüm gerçekleştiğini göstermektedir(1). Meme kanseri heterojen bir hastalık olup moleküler alt tiplere göre biyolojik davranış, prognoz ve tedavi yanıtı açısından önemli farklılıklar göstermektedir.

Moleküler sınıflandırmaya göre meme kanseri; hormon reseptörü pozitif, insan epidermal büyüme faktör reseptörü 2 (HER2) pozitif ve üçlü negatif alt tiplere ayrılmaktadır. HER2 pozitif meme kanseri tüm meme kanserlerinin yaklaşık %15–20'sini oluşturur ve tedavi edilmediği takdirde hızlı progresyon, erken metastaz ve kötü prognoz ile karakterizedir (2).

HER2 gen amplifikasyonunun agresif tümör davranışı ile ilişkili olduğunun gösterilmesi, hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi açısından önemli bir dönüm noktası olmuştur. Bu keşfin ardından HER2 reseptörünü hedefleyen monoklonal antikorlar geliştirilmiştir. Trastuzumab bu alandaki ilk ve en önemli ajan olarak klinik pratiğe girmiştir (3).

Trastuzumabın klinik kullanıma girmesiyle birlikte HER2 pozitif meme kanseri, geçmişte kötü prognozla özdeşleşmiş bir alt tip olmaktan çıkarak, etkin biçimde kontrol edilebilen bir hastalık grubuna dönüşmüştür. Bu gelişme, modern onkolojide hedefe yönelik tedaviler çağının başlangıcı olarak kabul edilmektedir.

Hedefe yönelik tedavilerin onkoloji pratiğine girişi, klasik sitotoksik kemoterapi anlayışında köklü bir paradigma değişikliğine yol açmıştır. Bu yaklaşım, tedavi etkinliğini artırırken toksisiteyi azaltmış ve uzun dönem sağkalım sonuçlarında anlamlı iyileşmeler sağlamıştır.

Bu bölümde trastuzumabın moleküler biyolojisi, farmakolojik özellikleri, etki mekanizmaları, klinik kullanım alanları, temel klinik çalışmaları, güvenlilik profili, yan etki yönetimi, direnç mekanizmaları ve geleceğe yönelik tedavi perspektifleri ayrıntılı biçimde ele alınacaktır.

HER2 RESEPTÖR BİYOLOJİSİ

Moleküler hedefe yönelik tedavilerin rasyonelini anlayabilmek için HER2 reseptörünün yapısal ve fonksiyonel özelliklerinin ayrıntılı biçimde ele alınması gereklidir. HER2 biyolojisinin anlaşılması, trastuzumabın etki mekanizmasının ve klinik etkinliğinin temelini oluşturmaktadır. HER2 sinyalizasyonunun hücresel proliferasyon, diferansiyasyon, invazyon ve metastaz süreçlerindeki rolü, bu reseptörün onkolojik hedef olarak önemini ortaya koymaktadır.

HER2, ErbB ailesinin bir üyesi olup tirozin kinaz aktivitesine sahip transmembran bir reseptördür. ErbB ailesi; epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR veya HER1), HER2, HER3 ve HER4 olmak üzere dört üyeden oluşur. Bu reseptörler hücre proliferasyonu, diferansiyasyon, migrasyon ve sağkalım gibi temel hücresel süreçleri düzenleyen sinyal yolak-

[1] Uzm. Dr., Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Tıbbı Onkoloji BD., baklaci.ahmet@gmail.com, ORCID iD: 0009-0009-3897-3055

DOI: 10.37609/akya.4435.c21742

KAYNAKLAR

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024 May;74(3):229–63. doi:10.3322/caac.21834
2. Wolff AC, Somerfield MR, Dowsett M, Hammond MEH, Hayes DF, McShane LM, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: ASCO–College of American Pathologists Guideline Update. J Clin Oncol. 2023 Aug 1;41(22):3867–72. doi:10.1200/JCO.22.02864
3. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. N Engl J Med. 2001 Mar 15;344(11):783–92. doi:10.1056/NEJM200103153441101
4. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. Nat Rev Mol Cell Biol. 2001 Feb;2(2):127–37. doi:10.1038/35052073
5. Moasser MM. The oncogene HER2; Its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis. Oncogene. 2007 Oct 4;26(45):6469–87. doi:10.1038/sj.onc.1210477 PubMed PMID: 17471238; PubMed Central PMCID: PMC3021475.
6. Baselga J, Swain SM. Novel anticancer targets: revisiting ERBB2 and discovering ERBB3. Nat Rev Cancer. 2009 Jul;9(7):463–75. doi:10.1038/nrc2656
7. Carter P, Presta L, Gorman CM, Ridgway JB, Henner D, Wong WL, et al. Humanization of an anti-p185HER2 antibody for human cancer therapy. Proc Natl Acad Sci U S A. 1992 May 15;89(10):4285–9. doi:10.1073/pnas.89.10.4285 PubMed PMID: 1350088; PubMed Central PMCID: PMC49066.
8. Cho HS, Mason K, Ramyar KX, Stanley AM, Gabelli SB, Denney DW, et al. Structure of the extracellular region of HER2 alone and in complex with the Herceptin Fab. Nature. 2003 Feb;421(6924):756–60. doi:10.1038/nature01392
9. Bruno R, Washington CB, Lu JF, Lieberman G, Banken L, Klein P. Population pharmacokinetics of trastuzumab in patients With HER2+ metastatic breast cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2005 Oct 1;56(4):361–9. doi:10.1007/s00280-005-1026-z
10. Hudis CA. Trastuzumab — Mechanism of Action and Use in Clinical Practice. N Engl J Med. 2007 Jul 5;357(1):39–51. doi:10.1056/NEJMra043186
11. Nahta R, Esteva FJ. HER2 therapy: Molecular mechanisms of trastuzumab resistance. Breast Cancer Res. 2006;8(6):215. doi:10.1186/bcr1612 PubMed PMID: 17096862; PubMed Central PMCID: PMC1797036.
12. Clynes RA, Towers TL, Presta LG, Ravetch JV. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytoxicity against tumor targets. Nat Med. 2000 Apr;6(4):443–6. doi:10.1038/74704
13. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 2005 Oct 20;353(16):1659–72. doi:10.1056/NEJMoa052306
14. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. Lancet Oncol. 2016 Jun 1;17(6):791–800. doi:10.1016/S1470-2045(16)00163-7 PubMed PMID: 27179402.
15. Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. N Engl J Med. 2015 Feb 19;372(8):724–34. doi:10.1056/NEJMoa1413513
16. Bang YJ, Cutsem EV, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. The Lancet. 2010 Aug 28;376(9742):687–97. doi:10.1016/S0140-6736(10)61121-X PubMed PMID: 20728210.
17. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 2005 Oct 20;353(16):1673–84. doi:10.1056/NEJMoa052122
18. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. Nat Rev Cardiol. 2010 Oct;7(10):564–75. doi:10.1038/nrcardio.2010.121
19. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2020 Feb;31(2):171–90. doi:10.1016/j.annonc.2019.10.023 PubMed PMID: 31959335; PubMed Central PMCID: PMC8019325.
20. Type II Chemotherapy-Related Cardiac Dysfunction: Time to Recognize a New Entity. J Clin Oncol [Internet]. [cited 2026 Apr 11]. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.05.827
21. 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 Nov 1;43(41):4229–361. doi:10.1093/eurheartj/ehac244
22. Baselga J, Carbonell X, Castañeda-Soto NJ, Clemens M, Green M, Harvey V, et al. Phase II Study of Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Trastuzumab Monotherapy Administered on a 3-Weekly Schedule. J Clin Oncol. 2005 Apr;23(10):2162–71. doi:10.1200/JCO.2005.01.014
23. Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, Heinzmann D, Lum B, Kim SB, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I–III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. Lancet Oncol. 2012 Sep 1;13(9):869–78. doi:10.1016/S1470-2045(12)70329-7 PubMed PMID: 22884505.
24. Hackshaw MD, Danysh HE, Singh J, Ritchey ME, Ladner A, Taitt C, et al. Incidence of pneumonitis/interstitial lung disease induced by HER2-targeting therapy for HER2-positive metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2020;183(1):23–39. doi:10.1007/s10549-020-05754-8 PubMed PMID: 32591987; PubMed Central PMCID: PMC7376509.
25. Benson AB, Ajani JA, Catalano RB, Engelking C, Kornblau SM, Martenson JA, et al. Recommended Guidelines for the Treatment of Cancer Treatment-Induced Diarrhea. J Clin Oncol. 2004 Jul 15;22(14):2918–26. doi:10.1200/JCO.2004.04.132
26. Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun RJ, Bryce J, Chan A, Epstein JB, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. Support Care Cancer. 2011 Aug;19(8):1079–95. doi:10.1007/s00520-011-1197-6 PubMed PMID: 21630130; PubMed Central PMCID: PMC3128700.
27. Ferdause J, Momtahena SJ, Karim R, Chowdhury AP, Hossain NT, Islam MA, et al. Trastuzumab-induced toxic epidermal necrolysis in a Her-2-positive metastatic breast cancer patient—A rare case report. Clin Case Rep. 2024 Jun 23;12(7):e9103. doi:10.1002/ccr3.9103 PubMed PMID: 38915931; PubMed Central PMCID: PMC11194292.

28. Vogel WH. Infusion reactions: diagnosis, assessment, and management. Clin J Oncol Nurs. 2010 Apr;14(2):E10-21. doi:10.1188/10.CJON.E10-E21 PubMed PMID: 20350882.
29. Teuwen LA, Van Den Mooter T, Dirix L. Management of pulmonary toxicity associated with targeted anticancer therapies. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2015 Nov 2;11(11):1695–707. doi:10.1517/17425255.2015.1080687
30. Hesketh PJ. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. N Engl J Med. 2008 Jun 5;358(23):2482–94. doi:10.1056/NEJMra0706547
31. Lambertini M, Martel S, Campbell C, Guillaume S, Hilbers FS, Schuehly U, et al. Pregnancies during and after trastuzumab and/or lapatinib in patients with human epidermal growth factor receptor 2–positive early breast cancer: Analysis from the NeoALTTO (BIG 1-06) and ALTTO (BIG 2-06) trials. Cancer. 2019;125(2):307–16. doi:10.1002/cncr.31784
32. Loibl S, Han SN, Minckwitz G von, Bontenbal M, Ring A, Giermek J, et al. Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study. Lancet Oncol. 2012 Sep 1;13(9):887–96. doi:10.1016/S1470-2045(12)70261-9 PubMed PMID: 22902483.
33. Shrim A, Garcia-Bournissen F, Maxwell C, Farine D, Koren G. Trastuzumab treatment for breast cancer during pregnancy. Can Fam Physician. 2008 Jan;54(1):31–2. PubMed PMID: 18208949; PubMed Central PMCID: PMC2329906.
34. Trastuzumab. In: Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006 [cited 2026 Apr 12]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500579/ PubMed PMID: 29999639.
35. Rexer BN, Arteaga CL. Intrinsic and Acquired Resistance to HER2-Targeted Therapies in HER2 Gene-Amplified Breast Cancer: Mechanisms and Clinical Implications. Crit Rev Oncog. 2012;17(1):1–16. doi:10.1615/critrevoncog.v17.i1.20 PubMed PMID: 22471661; PubMed Central PMCID: PMC3394454.
36. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2022 Jul 6;387(1):9–20. doi:10.1056/NEJMoa2203690
37. Vickers E. A Beginner's Guide to Targeted Cancer Treatments and Cancer Immunotherapy [Internet]. 1st ed. Wiley; 2025 [cited 2026 Apr 11]. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781119834090 doi:10.1002/9781119834090

PERTUZUMAB

Turgut GÜRER [1]

1. GİRİŞ VE KLİNİK BAĞLAM

HER2 pozitif meme kanseri, biyolojik olarak agresif seyir gösterebilmekle birlikte hedefe yönelik tedavilerin klinik pratiğe girmesiyle birlikte prognozu belirgin ölçüde iyileşen bir alt gruptur. Bu bağlamda HER2 sinyal iletiminin farklı basamaklarını hedefleyen antikor temelli yaklaşımlar, hem metastatik hastalıkta sağkalımı uzatmış hem de erken evrede kür oranlarını artıran tedavi şemalarının temelini oluşturmuştur (1). Pertuzumab, HER2 reseptörünün heterodimerizasyon üzerinden güçlü proliferatif sinyal iletimi oluşturma kapasitesini hedefleyerek, trastuzumab ile birlikte tamamlayıcı ve sinerjistik bir baskılama sağlar. Bölümün devamında pertuzumabın moleküler özellikleri ve etki mekanizması ayrıntılandırılacak; ardından klinik kanıtlar ve pratik yönetim ilkeleri, özellikle yan etki yönetimi ve uygulama ayrıntıları ile birlikte sistematik biçimde sunulacaktır.

2. MOLEKÜL: TANIMLAMA VE YAPISAL ÖZELLİKLER

Pertuzumab (ticari adıyla Perjeta®), Çin Hamsteri Yumurtalık (CHO) hücrelerinde rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak üretilen, antineoplastik aktiviteye sahip insanlaştırılmış bir monoklonal antikordur (IgG1 kappa). Moleküler ağırlığı yaklaşık 148 kDa'dır. Yapısal olarak HER2 reseptörüne özgü antijen bağlama bölgeleri (Fab) ile immün sistemin efektör hücrelerini aktive eden sabit bölgeyi (Fc) içerir. Molekül, dolaşımda stabilite sağlamak ve immünojenisiteyi en aza indirmek amacıyla insan IgG1 çerçevesine aşılanmış murin (fare) kaynaklı tamamlayıcılık belirleyen bölgelerden (CDR) oluşur.

3. ETKİ MEKANİZMASI: BİYOLOJİK RASYONEL VE SİNERJİ

Pertuzumabın klinik etkinliğinin anlaşılabilmesi için HER2 biyolojisinin temel yönlerinin hatırlanması önemlidir. HER2 reseptörü, ligand bağlama bölgesi olmayan "yetim" (orphan) bir reseptör olup aktivasyonu için diğer ErbB ailesi üyeleri (HER1/EGFR, HER3, HER4) ile dimerleşmeye ihtiyaç duyar. Özellikle HER2-HER3 heterodimeri, PI3K/Akt sinyal yolağı üzerinden güçlü proliferasyon ve sağkalım sinyali üretmesi nedeniyle onkojenik açıdan kritik bir birim olarak kabul edilir.

1. Heterodimerizasyon İnhibisyonu: Pertuzumab, HER2 reseptörünün ekstrasellüler Subdomain II (dimerizasyon kolu) bölgesine bağlanır. Bu bağlanma sterik bir engel oluşturarak HER2'nin özellikle HER3 ile heterodimer oluşturmasını fiziksel olarak bloke eder. HER2-HER3 heterodimeri PI3K/Akt sinyal yolağını aktive eden en güçlü onkojenik birim olarak kabul edilir. Pertuzumab, bu eşleşmeyi engelleyerek hücre içi proliferasyon ve sağkalım sinyallerini upstream düzeyde baskılar. (2)

[1] Uzm. Dr., İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, dr.turgutgurer@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-0522-3735

DOI: 10.37609/akya.4435.c21743

- En sık görülen toksisite diyaredir; erken loperamid ile müdahale ve hidrasyon-elektrolit izlemi kritik önemdedir.
- Kardiyak güvenlik açısından LVEF izlemine dayalı düzenli değerlendirme yapılmalı; belirgin LVEF düşüşlerinde tedavi ara verme/sonlandırma kriterleri uygulanmalıdır.
- IV ve SC (Phesgo) uygulama seçenekleri mevcuttur; SC formülasyon, uygulama süresini belirgin azaltarak operasyonel kolaylık sağlar.
- Doz gecikmelerinde 6 hafta eşiği klinik pratikte kritik olup ≥6 haftada yeniden yükleme dozu gereklidir.
- Direnç mekanizmaları (p95HER2, PIK3CA/PTEN değişiklikleri, alternatif dimer/ligand artışı) klinik heterojen yanıtın biyolojik temelini yansıtır.

KAYNAKLAR

1. Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology [Internet]. Elsevier Ltd; 2024 [cited 2026 Jan 30];35:159–82. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.11.016
2. Franklin MC, Carey KD, Vajdos FF, Leahy DJ, De Vos AM, Sliwkowski MX. Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex. Cancer Cell [Internet]. Cell Press; 2004 [cited 2026 Jan 30];5:317–28. https://doi.org/10.1016/S1535-6108(04)00083-2
3. Junttila TT, Akita RW, Parsons K, Fields C, Lewis Phillips GD, Friedman LS, et al. Ligand-Independent HER2/HER3/PI3K Complex Is Disrupted by Trastuzumab and Is Effectively Inhibited by the PI3K Inhibitor GDC-0941. Cancer Cell [Internet]. Cell Press; 2009 [cited 2026 Jan 30];15:429–40. https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.03.020
4. Scaltriti M, Rojo F, Ocaña A, Anido J, Guzman M, Cortes J, et al. Expression of p95HER2, a truncated form of the HER2 receptor, and response to anti-HER2 therapies in breast cancer. J Natl Cancer Inst [Internet]. J Natl Cancer Inst; 2007 [cited 2026 Jan 30];99:628–38. https://doi.org/10.1093/JNCI/DJK134
5. Baselga J, Cortés J, Kim S-B, Im S-A, Hegg R, Im Y-H, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. N Engl J Med [Internet]. N Engl J Med; 2012 [cited 2026 Jan 30];366:109–19. https://doi.org/10.1056/NEJMOA1113216
6. Swain SM, Baselga J, Kim S-B, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. N Engl J Med [Internet]. N Engl J Med; 2015 [cited 2026 Jan 30];372:724–34. https://doi.org/10.1056/NEJMOA1413513
7. Swain SM, Miles D, Kim SB, Im YH, Im SA, Semiglazov V, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol [Internet]. Lancet Oncol; 2020 [cited 2026 Jan 30];21:519–30. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30863-0
8. Giordano SH, Franzoi MAB, Temin S, Anders CK, Chandarlapaty S, Crews JR, et al. Systemic Therapy for Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol [Internet]. J Clin Oncol; 2022 [cited 2026 Jan 30];40. https://doi.org/10.1200/JCO.22.00519
9. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med [Internet]. N Engl J Med; 2017 [cited 2026 Jan 30];377:122–31. https://doi.org/10.1056/NEJMOA1703643
10. Loibl S, Jassem J, Sonnenblick A, Parlier D, Winer E, Bergh J, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: Third Interim Overall Survival Analysis With Efficacy Update. J Clin Oncol [Internet]. J Clin Oncol; 2024 [cited 2026 Jan 30];42:3643–51. https://doi.org/10.1200/JCO.23.02505
11. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): A randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol [Internet]. Lancet Oncol; 2012 [cited 2026 Jan 30];13:25–32. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70336-9
12. Perez EA, Barrios C, Eiermann W, Toi M, Im YH, Conte P, et al. Trastuzumab Emtansine With or Without Pertuzumab Versus Trastuzumab Plus Taxane for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive, Advanced Breast Cancer: Primary Results From the Phase III MARIANNE Study. Journal of Clinical Oncology [Internet]. American Society of Clinical Oncology; 2016 [cited 2026 Jan 30];35:141. https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.4887
13. Perez EA, Barrios C, Eiermann W, Toi M, Im YH, Conte P, et al. Trastuzumab emtansine with or without pertuzumab versus trastuzumab with taxane for human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: Final results from MARIANNE. Cancer [Internet]. Cancer; 2019 [cited 2026 Jan 30];125:3974–84. https://doi.org/10.1002/CNCR.32392
14. Tan AR, Im SA, Mattar A, Colomer R, Stroyakovskii D, Nowecki Z, et al. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. Lancet Oncol [Internet]. Lancet Publishing Group; 2021 [cited 2026 Jan 30];22:85–97. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30536-2
15. Urruticoechea A, Rizwanullah M, Im SA, Sánchez Ruiz AC, Láng I, Tomasello G, et al. Randomized Phase III Trial of Trastuzumab Plus Capecitabine With or Without Pertuzumab in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer Who Experienced Disease Progression During or After Trastuzumab-Based Thera…. J Clin Oncol [Internet]. J Clin Oncol; 2017 [cited 2026 Jan 30];35:3030–8. https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.6267
16. Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, Jung KH, Huang CS, Thompson AM, et al. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol [Internet]. Lancet Oncol; 2018 [cited 2026 Jan 30];19:115–26. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30716-7
17. Hurvitz SA, Martin M, Jung KH, Huang CS, Harbeck N, Valero V, et al. Neoadjuvant Trastuzumab Emtansine and Pertu-

zumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Three-Year Outcomes From the Phase III KRISTINE Study. J Clin Oncol [Internet]. J Clin Oncol; 2019 [cited 2026 Jan 30];37:2206–16. https://doi.org/10.1200/JCO.19.00882

18. Bachelot T, Ciruelos E, Schneeweiss A, Puglisi F, Peretz-Yablonski T, Bondarenko I, et al. Preliminary safety and efficacy of first-line pertuzumab combined with trastuzumab and taxane therapy for HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer (PERUSE). Ann Oncol [Internet]. Ann Oncol; 2019 [cited 2026 Jan 30];30:766–73. https://doi.org/10.1093/ANNONC/MDZ061
19. Tabernero J, Hoff PM, Shen L, Ohtsu A, Shah MA, Cheng K, et al. Pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (JACOB): final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol [Internet]. Lancet Publishing Group; 2018 [cited 2026 Jan 30];19:1372–84. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30481-9
20. Tolaney SM, Jiang Z, Zhang Q, Barroso-Sousa R, Park YH, Rimawi MF, et al. Trastuzumab Deruxtecan plus Pertuzumab for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. N Engl J Med [Internet]. N Engl J Med; 2025 [cited 2026 Jan 30]; https://doi.org/10.1056/NEJMOA2508668
21. Swain SM, Schneeweiss A, Gianni L, Gao JJ, Stein A, Waldron-Lynch M, et al. Incidence and management of diarrhea in patients with HER2-positive breast cancer treated with pertuzumab. Annals of Oncology [Internet]. Oxford University Press; 2017 [cited 2026 Jan 30];28:761–8. https://doi.org/10.1093/annonc/mdw695
22. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Waldron-Lynch M, et al. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: Evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive e…. Eur J Cancer [Internet]. Eur J Cancer; 2018 [cited 2026 Jan 30];89:27–35. https://doi.org/10.1016/J.EJCA.2017.10.021
23. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, 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). Annals of Oncology [Internet]. Ann Oncol; 2013 [cited 2026 Jan 30];24:2278–84. https://doi.org/10.1093/annonc/mdt182
24. Fda. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. [cited 2026 Jan 30]; www.fda.gov/medwatch. Accessed 30 Jan 2026
25. Boix-Perales H, Borregaard J, Jensen KB, Ersbøll J, Galluzzo S, Giuliani R, et al. The European Medicines Agency Review of Pertuzumab for the Treatment of Adult Patients With HER2-Positive Metastatic or Locally Recurrent Unresectable Breast Cancer: Summary of the Scientific Assessment of the Committee for Medicinal Products for Human U…. Oncologist [Internet]. Oxford University Press (OUP); 2014 [cited 2026 Jan 30];19:766–73. https://doi.org/10.1634/THEONCOLOGIST.2013-0348
26. Phesgo | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. [cited 2026 Jan 30]. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/phesgo. Accessed 30 Jan 2026

PANİTUMUMAB

Sena FİDAN [1]

1. PANİTUMUMAB NEDİR? ETKİ MEKANİZMASI VE ENDİKASYONLAR

Panitumumab, EGFR'nin ekstrasellüler domenine bağlanan tamamen insan kaynaklı bir IgG2 monoklonal antikordur. 2006 yılında FDA ve EMA tarafından metastatik kolorektal kanser tedavisinde onaylanmıştır. Cetuximab'tan farklı olarak kimerik değildir ve infüzyon reaksiyon oranı daha düşüktür(1).

1.1. Etki Mekanizması

Panitumumab, EGFR'ye yüksek afinite ile bağlanarak ligand bağlanmasını engeller ve reseptör dimerizasyonunu inhibe eder, bu şekilde tirozin kinaz aktivitesini baskılar ve hücre içi sinyal iletim yollarını durdurur(1). Başlıca baskılanan yollar ise şunlardır:

- RAS–RAF–MEK–ERK (MAPK) yolu
- PI3K–AKT–mTOR yolu

Sonuç olarak hücre proliferasyonu azalır, apoptoz artar ve tümör büyümesi baskılanır.

1.2. Klinik Çalışmaları

Panitumumab'un klinik etkinliği, başta metastatik kolorektal kanser (mKRK) olmak üzere çok sayıda randomize faz II ve faz III çalışmada değerlendirilmiştir. İlacın klinik gelişim süreci, özellikle RAS mutasyon durumunun prediktif biyobelirteç olarak tanımlanması açısından hedefe yönelik tedavi paradigmasında önemli bir dönüm noktası oluşturmuştur.

Panitumumab'un kemoterapi-refrakter hastalardaki etkinliğini gösteren ilk büyük faz III çalışma, Van Cutsem ve arkadaşları tarafından yürütülen randomize çalışmadır(2). Bu çalışmada, en az iki basamak kemoterapi sonrası progresyon gösteren metastatik kolorektal kanser hastalarında panitumumab ile en iyi destek tedavisi (BSC) karşılaştırılmıştır. Panitumumab kolunda progresyonsuz sağkalım anlamlı şekilde uzamış (HR 0.54), objektif yanıt oranı yaklaşık %10 olarak bildirilmiştir. Genel sağkalım farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış, ancak bunun temel nedeni kontrol kolundan panitumumab'a geçiş (cross-over) oranının yüksek olmasıdır. Bu çalışma panitumumab'un monoterapi etkinliğini ortaya koymuş ve ilacın klinik kullanımının önünü açmıştır.

Birinci basamak tedavide panitumumab'un rolü, PRIME çalışması ile netleşmiştir(3). Douillard ve arkadaşlarının yürüttüğü bu faz III çalışmada, FOLFOX4 rejimine panitumumab eklenmesi değerlendirilmiştir. Başlangıçta yalnızca KRAS ekson 2 analizine dayanan sonuçlar raporlanmış, daha sonra genişletilmiş RAS analizleri yapılmıştır. RAS wild-type popülasyonda panitumumab eklenmesi progresyonsuz sağkalımı anlamlı düzeyde artırmış (10.0 ay vs 8.6 ay; HR 0.80) ve genel sağkalımda da avantaj sağlamıştır (23.9 ay vs 19.7 ay; HR 0.83). Buna karşılık RAS mutasyonu bulunan hastalarda zararlı etki gözlenmiş

[1] Arş. Gör. Dr., İstanbul Medipol Üniversitesi, Medipol Mega Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, sena.fidan@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-8895-296X

DOI: 10.37609/akya.4435.c21744

Tablo 8. Yan Etki Yönetimi Tablosu	
Yan Etki	Yönetim Önerisi
Akneiform döküntü	Profilaktik nemlendirici, SPF 30+ güneş koruyucu, topikal steroid ve oral doksisiklin/ minosiklin. Grade ≥3 ise tedavi arası ve sistemik tedavi.
Kserozis / Kaşıntı	Yoğun nemlendiriciler, üreli kremler, antihistaminikler.
Paronişi	Antiseptik banyolar, topikal/ oral antibiyotikler, gerekirse doz geciktirme.
Hipomagnezemi	Düzenli Mg takibi. Hafifse oral, orta-şiddetli ise IV replasman ve kardiyak monitörizasyon.
Diyare	Loperamid, sıvı replasmanı, Grade ≥3 ise IV sıvı ve tedavi arası.
İnfüzyon reaksiyonları	Hafifse infüzyon yavaşlatılır + antihistaminik; orta-şiddetli ise steroid ve gerekirse kalıcı kesme.
Oküler toksisite	Göz semptomlarında acil oftalmoloji değerlendirmesi; keratit/perforasyonda tedavi kesilir.
Pulmoner semptomlar	Yeni veya kötüleşen solunum semptomlarında tedavi kesilir, BT ve pulmonoloji değerlendirmesi yapılır.
Ciddi deri reaksiyonları (SJS/TEN)	Tedavi kesilir

KAYNAKLAR

1. G. Cartenì, R. Fiorentino, L. Vecchione, B. Chiurazzi, and C. Battista, "Panitumumab a novel drug in cancer treatment," in *Annals of Oncology*, Jun. 2007. doi: 10.1093/annonc/mdm218.
2. E. Van Cutsem *et al.*, "Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy- refractory metastatic colorectal cancer," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 25, no. 13, pp. 1658–1664, May 2007, doi: 10.1200/JCO.2006.08.1620.
3. J. Y. Douillard *et al.*, "Randomized, Phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) Versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: The PRIME study," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 28, no. 31, pp. 4697–4705, Nov. 2010, doi: 10.1200/JCO.2009.27.4860.
4. M. Peeters *et al.*, "Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 28, no. 31, pp. 4706–4713, Nov. 2010, doi: 10.1200/JCO.2009.27.6055.
5. T. J. Price *et al.*, "Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study," *Lancet Oncol.*, vol. 15, no. 6, pp. 569–579, May 2014, doi: 10.1016/S1470-2045(14)70118-4.
6. F. Rivera *et al.*, "Final analysis of the randomised PEAK trial: overall survival and tumour responses during first-line treatment with mFOLFOX6 plus either panitumumab or bevacizumab in patients with metastatic colorectal carcinoma," *Int. J. Colorectal Dis.*, vol. 32, no. 8, pp. 1179–1190, Aug. 2017, doi: 10.1007/S00384-017-2800-1.
7. E. Van Cutsem *et al.*, "Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy- refractory metastatic colorectal cancer," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 25, no. 13, pp. 1658–1664, May 2007, doi: 10.1200/JCO.2006.08.1620.
8. T. Waddell *et al.*, "Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): a randomised, open-label phase 3 trial," *Lancet Oncol.*, vol. 14, no. 6, pp. 481–489, May 2013, doi: 10.1016/S1470-2045(13)70096-2.
9. F. Nie, J. Shen, J. L. Tong, X. T. Xu, M. M. Zhu, and Z. H. Ran, "Meta-analysis: The efficacy and safety of monoclonal antibody targeted to epidermal growth factor receptor in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer," *J. Dig. Dis.*, vol. 10, no. 4, pp. 247–257, Nov. 2009, doi: 10.1111/J.1751-2980.2009.00393.X.
10. M. E. Lacouture, M. Anadkat, A. Jatoi, T. Garawin, C. Bohac, and E. Mitchell, "Dermatologic Toxicity Occurring During Anti-EGFR Monoclonal Inhibitor Therapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review," *Clin. Colorectal Cancer*, vol. 17, no. 2, pp. 85–96, doi: 10.1016/j.clcc.2017.12.004.
11. K. Chanprapaph, V. Vachiramon, and P. Rattanakaemakorn, "Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors: A Review of Cutaneous Adverse Events and Management," 2014, doi: 10.1155/2014/734249.
12. S. Tejpar *et al.*, "Magnesium wasting associated with epidermal-growth-factor receptor-targeting antibodies in colorectal cancer: a prospective study," *Lancet Oncol.*, vol. 8, no. 5, pp. 387–394, May 2007, doi: 10.1016/S1470-2045(07)70108-0.
13. "Vectibix (panitumumab) Summary of Product Characteristics," Amsterdam, May 2025. Accessed: Feb. 21, 2026. [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vectibix-epar-product-information_en.pdf
14. R. D. Hofheinz, S. Segaert, M. J. Safont, G. Demonty, and H. Prenen, "Management of adverse events during treatment of gastrointestinal cancers with epidermal growth factor inhibitors," *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, vol. 114, pp. 102–113, Jun. 2017, doi: 10.1016/J.CRITREVONC.2017.03.032.
15. M. E. Lacouture and S. E. Lai, "The PRIDE (Papulopustules and/or paronychia, Regulatory abnormalities of hair growth, Itching, and Dryness due to Epidermal growth factor receptor inhibitors) syndrome," *Br. J. Dermatol.*, vol. 155, no. 4, pp. 852–854, Oct. 2006, doi: 10.1111/J.1365-2133.2006.07452.X.
16. B. T. Workeneh, N. N. Uppal, K. D. Jhaveri, and H. Rondon-Berrios, "Hypomagnesemia in the Cancer Patient," *Kidney360*, vol. 2, no. 1, p. 154, Jan. 2020, doi: 10.34067/KID.0005622020.

17. N. Arora, A. Gupta, and P. P. Singh, "Biological agents in gastrointestinal cancers: adverse effects and their management," *J. Gastrointest. Oncol.*, vol. 8, no. 3, pp. 485–498, Jun. 2017, doi: 10.21037/JGO.2017.01.07.
18. M. D. Berger and H. J. Lenz, "The safety of monoclonal antibodies for treatment of colorectal cancer," *Expert Opin. Drug Saf.*, vol. 15, no. 6, pp. 799–808, Jun. 2016, doi: 10.1517/14740338.2016.1167186.
19. R. D. Hofheinz, S. Segaert, M. J. Safont, G. Demonty, and H. Prenen, "Management of adverse events during treatment of gastrointestinal cancers with epidermal growth factor inhibitors," *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, vol. 114, pp. 102–113, Jun. 2017, doi: 10.1016/J.CRITREVONC.2017.03.032.
20. N. A. Barber and A. K. Ganti, "Pulmonary toxicities from targeted therapies: a review," *Target. Oncol.*, vol. 6, no. 4, pp. 235–243, Dec. 2011, doi: 10.1007/S11523-011-0199-0.
21. A. Bader, M. Begemann, A. Al-Obaidi, M. H. Habib, F. Anwer, and S. Raza, "Ocular complications of antineoplastic therapies," *Future Sci. OA*, vol. 9, no. 7, Aug. 2023, doi: 10.2144/FSOA-2022-0081.
22. A. Saint-Jean *et al.*, "Ocular surface adverse events of systemic epidermal growth factor receptor inhibitors (EGFRi): A prospective trial," *J. Fr. Ophtalmol.*, vol. 41, no. 10, pp. 955–962, Dec. 2018, doi: 10.1016/J.JFO.2018.07.005.
23. X. Song *et al.*, "Systematic Review on Infusion Reactions Associated with Chemotherapies and Monoclonal Antibodies for Metastatic Colorectal Cancer," *Curr. Clin. Pharmacol.*, vol. 7, no. 1, p. 56, Jan. 2011, doi: 10.2174/157488412799218806.
24. A. Scope *et al.*, "Randomized Double-Blind Trial of Prophylactic Oral Minocycline and Topical Tazarotene for Cetuximab-Associated Acne-Like Eruption," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 25, no. 34, pp. 5390–5396, Dec. 2007, doi: 10.1200/JCO.2007.12.6987.
25. A. Jatoi *et al.*, "Tetracycline to prevent epidermal growth factor receptor inhibitor-induced skin rashes: results of a placebo-controlled trial from the North Central Cancer Treatment Group (N03CB)," *Cancer*, vol. 113, no. 4, pp. 847–853, Aug. 2008, doi: 10.1002/CNCR.23621.
26. M. E. Lacouture *et al.*, "Prevention and management of dermatological toxicities related to anticancer agents: ESMO Clinical Practice Guidelines," *Annals of Oncology*, vol. 32, no. 2, pp. 157–170, Feb. 2021, doi: 10.1016/J.ANNONC.2020.11.005/ATTACHMENT/6D8C23D8-143D-479F-8781-CB55591528D9/MMC1.PDF.
27. K. Chanprapaph, V. Vachiramon, and P. Rattanakaemakorn, "Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors: A Review of Cutaneous Adverse Events and Management," *Dermatol. Res. Pract.*, vol. 2014, no. 1, p. 734249, Jan. 2014, doi: 10.1155/2014/734249.
28. P. Bossi *et al.*, "Diarrhoea in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines," *Annals of Oncology*, vol. 29, no. Supplement_4, pp. iv126–iv142, Oct. 2018, doi: 10.1093/ANNONC/MDY145.
29. M. A. Pessi *et al.*, "Targeted therapy-induced diarrhea: A review of the literature," *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, vol. 90, no. 2, pp. 165–179, May 2014, doi: 10.1016/J.CRITREVONC.2013.11.008.
30. J. Aparicio *et al.*, "Randomized phase II trial of FOLFIRI-panitumumab compared with FOLFIRI alone in patients with RAS wild-type circulating tumor DNA metastatic colorectal cancer beyond progression to first-line FOLFOX-panitumumab: the BEYOND study (GEMCAD 17-01)," *Clinical & Translational Oncology*, vol. 24, no. 11, p. 2155, Nov. 2022, doi: 10.1007/S12094-022-02868-X.

SETUKSİMAB

Maral Martin MILDANOĞLU [1]

MOLEKÜLÜN TANIMI VE ETKİ MEKANİZMASI

Epidermal büyüme faktörü reseptörü (epidermal growth factor receptor, EGFR), hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu ve hücresel sağkalım süreçlerinde kritik rol oynayan transmembran bir tirozin kinaz reseptörüdür (1). EGFR ekspresyonu ve sinyal yolaklarının aktivasyonu; baş-boyun yassı hücreli karsinom ve kolorektal kanser başta olmak üzere, akciğer, pankreas ve meme kanserleri gibi çok sayıda solid tümörde artmış düzeylerde gözlenmiştir (2). Bu anormal aktivasyon, tümör hücrelerinin proliferatif kapasitesinin artması, invazyon ve metastaz potansiyelinin güçlenmesi ile ilişkilendirilmiş olup, EGFR'yi onkolojik tedavilerde önemli bir terapötik hedef hâline getirmiştir (3).

Setuksimab, EGFR'ye karşı geliştirilmiş kimera yapıda, immünoglobulin G1 (IgG1) sınıfında bir monoklonal antikordur. Molekül, EGFR'nin inaktif konformasyondaki ekstrasellüler alanına bağlanarak ligand bağlanma bölgesini sterik olarak bloke eder. Bu etkileşim sonucunda doğal ligandların reseptöre bağlanması engellenir ve ligand aracılı EGFR tirozin kinaz aktivasyonu inhibe edilir. Böylece EGFR aracılı hücre içi sinyal iletimi bloke edilir ve tümör hücre proliferasyonu baskılanır (1, 4). Setuksimab'ın antitümör etkileri yalnızca sinyal yolaklarının inhibisyonu ile sınırlı değildir. IgG1 izotipinde olması nedeniyle doğal öldürücü hücreler aracılığıyla antikor-bağımlı hücresel sitotoksisiteyi (ADCC) indükleyebilmesi, molekülün immünolojik etkinliğini artıran önemli bir özelliktir (4).

Setuksimab'ın antitümör etkinliği, EGFR aracılı hücre içi sinyal yolaklarının inhibisyonu ile birlikte immün aracılı sitotoksik mekanizmaların eş zamanlı olarak devreye girmesine dayanır. Vincenzi ve arkadaşlarının ayrıntılı biçimde özetlediği üzere, setuksimab'ın klinik etkinliği tek bir biyolojik etkiyle sınırlı olmayıp, birbiriyle ilişkili çoklu mekanizmaların sonucudur (5). Molekül, EGFR'nin ekstrasellüler alanına bağlanarak doğal ligandların reseptöre tutunmasını engeller ve ligand bağımlı reseptör aktivasyonunu bloke eder. Bu durum, reseptör dimerizasyonunun ve tirozin kinaz aktivitesinin baskılanmasına yol açar. Sonuçta EGFR aracılı aşağı akım sinyal iletimi kesintiye uğrar ve tümör hücrelerinde proliferasyonun azalması, hücre döngüsünde duraklama ve apoptozun indüklenmesi gözlenir (4, 5).

EGFR blokajının hücre içi düzeydeki etkileri, özellikle mitojenle aktive edilen protein kinaz (MAPK) ve fosfatidilinozitol-3-kinaz / protein kinaz B (PI3K/AKT) yolaklarının inhibisyonu üzerinden ortaya çıkar. Vincenzi ve arkadaşları, bu yolakların baskılanmasının yalnızca tümör hücre büyümesini yavaşlatmakla kalmadığını, aynı zamanda hücrelerin radyoterapi ve kemoterapiye duyarlılığını artırarak kombine tedavilerin biyolojik temelini oluşturduğunu vurgulamaktadır (5).

KLİNİK ÇALIŞMALAR

Kolorektal Kanser

Setuksimab ilk olarak 2004 yılında BOND çalışması ile irinotekan tedavisi sonrasında hastalık progresyo-

[1] Uzm. Dr., İstanbul Medipol Üniversitesi Tıbbi Onkoloji BD., mmildanoglu@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-4587-0726

DOI: 10.37609/akya.4435.c21745

Tablo 5. Setuksimab ilişkili Diyare Derecelendirme ve Yönetimi			
Derece	Tanım	Yönetim	Tedavi Yaklaşımı
Derece 1	Günde <4 dışkılama artışı	Oral hidrasyon artırılır (≥2–3 L/gün), Diyet düzenlenir (düşük lifli, irritan olmayan gıdalar), loperamid başlanır (4 mg başlangıç, ardından 2 mg).	Tedaviye devam edilir. Yakın izlem önerilir
Derece 2	Günde 4–6 dışkılama artışı	Loperamid yoğunlaştırılır, elektrolit takibi önerilir, persistan ise oral antibiyotik düşünülebilir, dehidratasyon için değerlendirilebilir.	Tedavi genellikle devam eder. Persistan (>48 saat) ise geçici tedavi arası verilebilir
Derece 3	≥7 dışkılama/gün, inkontinans veya hastane yatışı gereksinimi	Hastaneye yatış, IV sıvı ve elektrolit replasmanı, Oktreotid eklenebilir, enfeksiyon dışlanmalı, gerekirse IV antibiyotik verilebilir.	Tedavi geçici olarak kesilir. İyileşme sonrası doz azaltımı ile yeniden başlanabilir
Derece 4	Hayatı tehdit eden durum, hemodinamik instabilite	Yoğun bakım desteği, agresif IV sıvı ve elektrolit tedavisi, Geniş spektrum IV antibiyotik	Tedavi kalıcı olarak kesilir

KAYNAKLAR

1. Ciardiello, F. and G. Tortora, *EGFR antagonists in cancer treatment.* N Engl J Med, 2008. **358**(11): p. 1160-74.
2. Salomon, D.S., et al., *Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies.* Crit Rev Oncol Hematol, 1995. **19**(3): p. 183-232.
3. Mendelsohn, J. and J. Baselga, *The EGF receptor family as targets for cancer therapy.* Oncogene, 2000. **19**(56): p. 6550-65.
4. Li, S., et al., *Structural basis for inhibition of the epidermal growth factor receptor by cetuximab.* Cancer Cell, 2005. **7**(4): p. 301-11.
5. Vincenzi, B., et al., *Cetuximab: from bench to bedside.* Curr Cancer Drug Targets, 2010. **10**(1): p. 80-95.
6. Cunningham, D., et al., *Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer.* N Engl J Med, 2004. **351**(4): p. 337-45.
7. Van Cutsem, E., et al., *Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer.* N Engl J Med, 2009. **360**(14): p. 1408-17.
8. Heinemann, V., et al., *FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial.* Lancet Oncol, 2014. **15**(10): p. 1065-75.
9. Heinemann, V., et al., *FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab for advanced colorectal cancer: final survival and per-protocol analysis of FIRE-3, a randomised clinical trial.* Br J Cancer, 2021. **124**(3): p. 587-594.
10. Venook, A.P., et al., *CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC).* Journal of Clinical Oncology, 2014. **32**(18_suppl): p. LBA3-LBA3.
11. Bokemeyer, C., et al., *FOLFOX4 plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer.* Eur J Cancer, 2015. **51**(10): p. 1243-52.
12. Kopetz, S., et al., *Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer.* N Engl J Med, 2019. **381**(17): p. 1632-1643.
13. Kopetz, S., et al., *Encorafenib, cetuximab and chemotherapy in BRAF-mutant colorectal cancer: a randomized phase 3 trial.* Nat Med, 2025. **31**(3): p. 901-908.
14. Bonner, J.A., et al., *Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck.* N Engl J Med, 2006. **354**(6): p. 567-78.
15. Gillison, M.L., et al., *Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial.* Lancet, 2019. **393**(10166): p. 40-50.
16. Vermorken, J.B., et al., *Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy.* J Clin Oncol, 2007. **25**(16): p. 2171-7.
17. Vermorken, J.B., et al., *Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer.* N Engl J Med, 2008. **359**(11): p. 1116-27.
18. Freites-Martinez, A., et al., *Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE - Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies.* Actas Dermosifiliogr (Engl Ed), 2021. **112**(1): p. 90-92.
19. Chanprapaph, K., V. Vachiramon, and P. Rattanakaemakorn, *Epidermal growth factor receptor inhibitors: a review of cutaneous adverse events and management.* Dermatol Res Pract, 2014. **2014**: p. 734249.
20. Schrag, D., et al., *Cetuximab therapy and symptomatic hypomagnesemia.* J Natl Cancer Inst, 2005. **97**(16): p. 1221-4.
21. Hofheinz, R.D., et al., *Management of adverse events during treatment of gastrointestinal cancers with epidermal growth factor inhibitors.* Crit Rev Oncol Hematol, 2017. **114**: p. 102-113.
22. Arora, N., A. Gupta, and P.P. Singh, *Biological agents in gastrointestinal cancers: adverse effects and their management.* J Gastrointest Oncol, 2017. **8**(3): p. 485-498.
23. *Toxicities of Anti-epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibodies*, in *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology*, L.T. DeVita VT Jr, Rosenberg SA, Editor. 2023, Wolters Kluwer: Philadelphia. p. 663-664.

24. Ocvirk, J. and M. Rebersek, *Management of cutaneous side effects of cetuximab therapy with vitamin K1 creme.* Radiology and Oncology, 2008. **42**(4): p. 215.
25. Scope, A., et al., *Randomized double-blind trial of prophylactic oral minocycline and topical tazarotene for cetuximab-associated acne-like eruption.* J Clin Oncol, 2007. **25**(34): p. 5390-6.
26. Ocvirk, J., *Management of cetuximab-induced skin toxicity with the prophylactic use of topical vitamin K1 cream.* Radiol Oncol, 2010. **44**(4): p. 265-6.
27. Peréz-Soler, R. and L. Saltz, *Cutaneous adverse effects with HER1/EGFR-targeted agents: is there a silver lining?* J Clin Oncol, 2005. **23**(22): p. 5235-46.
28. Bossi, P., et al., *Diarrhoea in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines.* Ann Oncol, 2018. **29**(Suppl 4): p. iv126-iv142.

RİTUKSİMAB (RITUXIMAB)

Tolga DOĞAN [1]

MOLEKÜL

Rituksimab, CD20 antijenini hedefleyen kimerik IgG1 yapısında bir monoklonal antikordur. Onkolojik tedavide monoklonal antikorların klinik pratiğe yerleşmesinde belirleyici rol oynayan ajanlardan biri olmuş; özellikle CD20 pozitif B-hücreli lenfoproliferatif hastalıklarda standart tedavi yaklaşımlarını önemli ölçüde dönüştürmüştür. Yapısal olarak değişken bölgeleri murin, sabit bölgeleri ise insan kaynaklıdır. Bu kimerik yapı, hedef antijene özgül bağlanmayı sürdürürken insan IgG1 Fc bölgesi üzerinden kompleman ve hücresel efektör mekanizmaların devreye girmesine olanak sağlar (1,2).

Rituksimabın hedefi olan CD20, MS4A1 geni tarafından kodlanan ve B hücre yüzeyinde bulunan bir transmembran proteindir. B hücre gelişiminin erken evrelerinden itibaren hücre yüzeyinde eksprese edilmeye başlar; matür ve bellek B hücrelerinde belirgin düzeyde bulunur (3,4). CD20'nin klinik açıdan en önemli özelliklerinden biri, hematopoetik kök hücrelerde ve terminal diferansiye plazma hücrelerinde bulunmamasıdır. Bu durum rituksimab tedavisi sonrasında B hücre havuzunun zamanla yeniden oluşabilmesini açıklar. Plazma hücrelerinin CD20 negatif olması ise mevcut humoral immünitenin başlangıçta tamamen ortadan kalkmamasını sağlar. Bununla birlikte bu koruyucu etki mutlak değildir; tekrarlayan uygulamalar, eşlik eden kemoterapi ve bireysel immün rezerv farklılıkları özellikle uzun dönemde hipogamaglobulinemi ve yetersiz antikor yanıtı riskini artırabilir (3,5).

Formülasyonlar

Rituksimab klinik pratiğe intravenöz (IV) formülasyonla girmiştir. Non-Hodgkin lenfoma endikasyonlarında klasik IV doz 375 mg/m^2'dir; uygulama süresi özellikle ilk infüzyonda hastanın toleransına göre değişir ve infüzyon ilişkili reaksiyonlar açısından yakın izlem gerektirir (1). Sonraki yıllarda uygulama süresini kısaltmak ve tedavi ünitesi iş yükünü azaltmak amacıyla rekombinant insan hiyaluronidaz içeren subkutan (SC) formülasyon geliştirilmiştir.

Subkutan rituksimab, özellikle foliküler lenfoma popülasyonunda değerlendirilen SABRINA çalışmasının iki aşamalı faz III tasarımında IV rituksimab ile karşılaştırılmıştır. Sabit doz SC rituksimab 1400 mg olarak uygulanmış; farmakokinetik açıdan non-inferiority sağlanmış, etkinlik ve güvenlik profili bakımından IV uygulamayla tutarlı sonuçlar elde edilmiştir (6,7). SC formülasyon uygun hastalarda uygulama süresini dakikalar düzeyine indirerek hasta akışını kolaylaştırır. Bununla birlikte SC uygulama ilk dozdan itibaren tercih edilmez; güvenlik ve tolerabilite açısından ilk rituksimab dozunun IV verilmesi gerekir (1,6,7).

Biyobenzer Rituksimab

Rituksimabın orijinal ürün patent korumasının sona ermesiyle birlikte biyobenzer rituksimab preparatları klinik kullanıma girmiştir. Biyobenzer geliştirme süreci yalnızca farmakokinetik benzerliği değil; etkinlik, güvenlik ve immünojenisite açısından klinik olarak anlamlı fark olmadığını gösteren karşılaştır-

[1] Uzm. Dr., Denizli Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, dr_tolgadogan94@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0003-1281-942X

DOI: 10.37609/akya.4435.c21746

kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, IgG düzeyi ve aşı öyküsü gözden geçirilmelidir. İlk infüzyon premedikasyonla ve düşük hızda uygulanmalı; tedavi sonrasında HBV reaktivasyonu, yeni nörolojik bulgu, geç nötropeni, tekrarlayan enfeksiyon ve hipogamaglobulinemi izlenmelidir. PML şüphesinde tedavi askıya alınmalı; tanı doğrulanırsa kalıcı kesilmelidir. HBV riski olan hastalarda HBV DNA ve karaciğer testleri izlenmeli; PJP profilaksisi rituksimab monoterapisi için rutin olmayıp rejim ve hasta riskine göre değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. U.S. Food and Drug Administration. Rituxan (rituximab) injection, for intravenous use: Prescribing Information. Genentech, Inc. Revised December 2021. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/103705s5467lbl.pdf. Accessed May 19, 2026.
2. European Medicines Agency. MabThera (rituximab): Summary of Product Characteristics. Roche Registration GmbH. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mabthera. Accessed May 17, 2026.
3. Weiner GJ. Rituximab: mechanism of action. Seminars in Hematology. 2010;47(2):115–123. PMID: 20350658. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2010.01.011.
4. Boross P, Leusen JHW. Mechanisms of action of CD20 antibodies. American Journal of Cancer Research. 2012;2(6):676–690. PMID: 23226614. PMCID: PMC3512181.
5. Athni TS, Barmettler S. Hypogammaglobulinemia, late-onset neutropenia, and infections following rituximab. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2023;130(6):699–712. PMID: 36706910. DOI: 10.1016/j.anai.2023.01.018.
6. Davies A, Merli F, Mihaljević B, et al. Pharmacokinetics and safety of subcutaneous rituximab in follicular lymphoma (SABRINA): stage 1 analysis of a randomised phase 3 study. Lancet Oncology. 2014;15(3):343–352. PMID: 24521993. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70005-1.
7. Davies A, Merli F, Mihaljević B, et al. Efficacy and safety of subcutaneous rituximab versus intravenous rituximab for first-line treatment of follicular lymphoma (SABRINA). Lancet Haematology. 2017;4(6):e272–e282. PMID: 28476440. DOI: 10.1016/S2352-3026(17)30078-9.
8. Kim WS, Buske C, Ogura M, et al. CT-P10 compared with rituximab in previously untreated advanced-stage follicular lymphoma. Lancet Haematology. 2017;4(8):e362–e373. PMID: 28712940. DOI: 10.1016/S2352-3026(17)30120-5.
9. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: B-Cell Lymphomas. Version 3.2026. March 12, 2026. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf. Accessed May 17, 2026.
10. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 2.2026. January 22, 2026. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf. Accessed May 17, 2026
11. Eyre TA, Cwynarski K, d'Amore F, et al. Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2025;36(11):1263–1284. PMID: 40774601. DOI: 10.1016/j.annonc.2025.07.014.
12. Hallek M, Al-Sawaf O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. American Journal of Hematology. 2021;96(12):1679–1705. PMID: 34625994. DOI: 10.1002/ajh.26367.
13. Marcus R, Davies A, Ando K, et al. Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma (GALLIUM). New England Journal of Medicine. 2017;377(14):1331–1344. PMID: 28976863. DOI: 10.1056/NEJMoa1614598.
14. Weng WK, Levy R. Two immunoglobulin G fragment C receptor polymorphisms independently predict response to rituximab in patients with follicular lymphoma. Journal of Clinical Oncology. 2003;21(21):3940–3947. PMID: 12975461. DOI: 10.1200/JCO.2003.05.013.
15. Stolz C, Schuler M. Molecular mechanisms of resistance to rituximab and pharmacologic strategies for its circumvention. Leukemia & Lymphoma. 2009;50(6):873–882. PMID: 19373595. DOI: 10.1080/10428190902878471.
16. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. New England Journal of Medicine. 2002;346(4):235–242. PMID: 11807147. DOI: 10.1056/NEJMoa011795.
17. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. Journal of Clinical Oncology. 2005;23(18):4117–4126. PMID: 15867204. DOI: 10.1200/JCO.2005.09.131.
18. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial. Blood. 2010;116(12):2040–2045. PMID: 20548096. DOI: 10.1182/blood-2010-03-276246.
19. Pfreundschuh M, Trümper L, Österborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma (MInT). Lancet Oncology. 2006;7(5):379–391. PMID: 16648042. DOI: 10.1016/S1470-2045(06)70664-7.
20. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis DLBCL: 6-year results of the MInT trial. Lancet Oncology. 2011;12(11):1013–1022. PMID: 21940214. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70235-2.
21. Marcus R, Imrie K, Belch A, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. Blood. 2005;105(4):1417–1423. PMID: 15494430. DOI: 10.1182/blood-2004-08-3175.
22. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al. Frontline therapy with rituximab added to CHOP significantly improves outcome for advanced-stage follicular lymphoma. Blood. 2005;106(12):3725–3732. PMID: 16123223. DOI: 10.1182/blood-2005-01-0016.
23. Salles G, Seymour JF, Offner F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA). The Lancet. 2011;377(9759):42–51. PMID: 21176949. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62175-7.
24. Bachy E, Seymour JF, Feugier P, et al. Sustained progression-free survival benefit of rituximab maintenance in patients with follicular lymphoma: long-term results of the PRIMA study. Journal of Clinical Oncology. 2019;37(31):2815–2824. PMID: 31339826. DOI: 10.1200/JCO.19.01073.
25. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas (StiL). The Lancet. 2013;381(9873):1203–1210. PMID:

23433739. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61763-2.
26. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, et al. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. New England Journal of Medicine. 2012;367(6):520–531. PMID: 22873532. DOI: 10.1056/NEJMoa1200920.
27. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, et al. Rituximab after autologous stem-cell transplantation in mantle-cell lymphoma (LyMa). New England Journal of Medicine. 2017;377(13):1250–1260. PMID: 28953447. DOI: 10.1056/NEJMoa1701769.
28. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL8). The Lancet. 2010;376(9747):1164–1174. PMID: 20888994. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61381-5.
29. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. Blood. 2016;127(2):208–215. PMID: 26486789. DOI: 10.1182/blood-2015-06-651125.
30. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus FCR in patients with advanced CLL (CLL10). Lancet Oncology. 2016;17(7):928–942. PMID: 27216274. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30051-1.
31. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. British Journal of Haematology. 2004;127(1):3–11. PMID: 15384972. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.05094.x.
32. Dunleavy K, Tay K, Wilson WH. Rituximab-associated neutropenia. Seminars in Hematology. 2010;47(2):180–186. PMID: 20350665. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2010.01.009.
33. Seto WK, Chan TS, Hwang YY, et al. Hepatitis B reactivation in patients with previous HBV exposure undergoing rituximab-containing chemotherapy for lymphoma. Journal of Clinical Oncology. 2014;32(33):3736–3743. PMID: 25287829. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.7081.
34. Huang YH, Hsiao LT, Hong YC, et al. Randomized controlled trial of entecavir prophylaxis for rituximab-associated HBV reactivation in patients with lymphoma and resolved hepatitis B. Journal of Clinical Oncology. 2013;31(22):2765–2772. PMID: 23775967. DOI: 10.1200/JCO.2012.48.5938.
35. Hwang JP, Feld JJ, Hammond SP, et al. Hepatitis B virus screening and management for patients with cancer prior to therapy: ASCO Provisional Clinical Opinion Update. Journal of Clinical Oncology. 2020;38(31):3698–3715. PMID: 32716741. DOI: 10.1200/JCO.20.01757.
36. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. Journal of Hepatology. 2025;83(2):502–583. PMID: 40348683. DOI: 10.1016/j.jhep.2025.03.018.
37. Ali FS, Nguyen MH, Hernaez R, et al. AGA Clinical Practice Guideline on the Prevention and Treatment of Hepatitis B Virus Reactivation in At-Risk Individuals. Gastroenterology. 2025;168(2):267–284. PMID: 39863345. DOI: 10.1053/j.gastro.2024.11.008.
38. Ghany MG, Pan CQ, Lok AS, et al. AASLD/IDSA Practice Guideline on treatment of chronic hepatitis B. Hepatology. 2026;83(4):974–997. Epub 2025 Nov 4. PMID: 41186418. DOI: 10.1097/HEP.0000000000001549.
39. Carson KR, Evens AM, Richey EA, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: 57 cases from the RADAR project. Blood. 2009;113(20):4834–4840. PMID: 19264918. DOI: 10.1182/blood-2008-10-186999.
40. Kamboj M, Bohlke K, Baptiste DM, et al. Vaccination of adults with cancer: ASCO guideline. Journal of Clinical Oncology. 2024;42(14):1699–1721. PMID: 38498792. DOI: 10.1200/JCO.24.00032.
41. Duléry R, Lamure S, Delord M, et al. Prolonged in-hospital stay and higher mortality after Covid-19 among patients with non-Hodgkin lymphoma treated with B-cell depleting immunotherapy. American Journal of Hematology. 2021;96(8):934–944. PMID: 33909916. DOI: 10.1002/ajh.26209.
42. Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G, et al. ECIL guidelines for preventing Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2016;71(9):2397–2404. PMID: 27550992. DOI: 10.1093/jac/dkw157.

ALEMTUZUMAB

Büşra BÜLBÜL [1]

1. MOLEKÜL: TANIMLAMA, YAPI VE TARİHSEL PERSPEKTİF

Alemtuzumab, monoklonal antikor teknolojisinin klinik başarı öykülerinden biridir. Molekülün kökenleri, 1980'li yılların başında Cambridge Üniversitesi'nde Prof. Herman Waldmann ve ekibi tarafından yürütülen çalışmalara dayanır. Ekip, farelerde geliştirilen bir dizi monoklonal antikoru "Campath" (Cambridge Pathology) serisi olarak adlandırmıştır. İnsan klinik çalışmalarına uygun hale getirilen ve insanlaştırılan versiyon "Campath-1H," yani bugünkü alemtuzumab olmuştur.

Moleküler Yapı: Alemtuzumab, yaklaşık 150 kDa moleküler ağırlığa sahip, iki ağır ve iki hafif polipeptid zincirinden oluşan bir glikoproteindir. Molekülün yapısı, rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak «insanlaştırma» işlemine tabi tutulmuştur. Bu işlemde, orijinal fare (rat) kaynaklı anti-CD52 antikorunun sadece antijene bağlanmadan sorumlu olan komplementarite belirleyici bölgeleri (CDR'ler), insan IgG1 kappa immünoglobülininin sabit bölgeleri ve değişken bölge çerçevesine nakledilmiştir. Bu strateji, antikorun insan vücudunda yarı ömrünü uzatırken, insan anti-fare antikoru (HAMA) yanıtı gibi istenmeyen immünojenik reaksiyon riskini minimalize etmiştir.

CD52 Antijeni: Alemtuzumabın hedefi olan CD52, fonksiyonu tam olarak aydınlatılamamış küçük bir yüzey glikoproteinidir. Sadece 12 amino asitten oluşan peptid yapısı, glikozilfosfatidilinositol (GPI) çapası ile hücre zarına tutunur. En dikkat çekici özelliği, olgun lenfositler üzerindeki inanılmaz yoğun ekspresyonudur (hücre başına ortalama 500.000 molekül). Bu yüksek antijen yoğunluğu, alemtuzumabın hedef hücreye çok sayıda molekülle sıkıca bağlanmasını ve etkili sitotoksisiteyi kolaylaştırır. CD52 ayrıca monositler, makrofajlar, eozinofiller ve dendritik hücrelerde de bulunur, bu da ilacın geniş spektrumlu immünosupresif etkisini açıklar. Buna karşılık, hematopoietik kök hücrelerde bulunmaması, kemik iliği rezervinin korunmasını ve periferik kan hücrelerinin nihai olarak geri kazanılmasını mümkün kılar.

Ticari İsimler ve Endikasyonlar: Molekül aynı olmasına rağmen, farklı endikasyonlar için farklı ticari isimlerle pazarlanmıştır. Hematolojik maligniteler (KLL) için **Campath**, multipl skleroz için ise **Lemtrada** ismi kullanılmaktadır. Bu ayrım, endikasyona özgü geliştirilmiş doz rejimlerini, uygulama protokollerini ve özellikle de güvenlik izlem şemalarını yansıtır.

2. ETKİ MEKANİZMASI: SİTOTOKSİK DEPLESYONDAN İMMÜNOLOJİK RESETLEMEYE

Alemtuzumabın terapötik etkisi, basit bir hücre öldürme mekanizmasının çok ötesine geçer. Süreç, hedef hücrelerin hızlı eliminasyonu ile başlar ve uzun vadede immün sistemin yeniden şekillenmesi (immune reconstitution) ile sonuçlanır. Bu süreç "immünolojik resetleme" olarak da tanımlanır.

[1] Uzm. Dr., Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, drbusrabulbul@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-7922-0775

DOI: 10.37609/akya.4435.c21747

KAYNAKLAR

1. Keating, M. J., Flinn, I., Jain, V., Binet, J. L., Hillmen, P., Byrd, J., ... & Rai, K. R. (2002). Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a combined analysis of 3 multicenter studies. *Blood*, 99(10), 3554–3561.
2. Hillmen, P., Skotnicki, A. B., Robak, T., Jaksic, B., Dmoszynska, A., Wu, J., ... & Osterborg, A. (2007). Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia: final results of a randomized phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*, 25(35), 5616–5623.
3. Goede, V., Fischer, K., Busch, R., Engelke, A., Eichhorst, B., Wendtner, C. M., ... & Hallek, M. (2014). Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *New England Journal of Medicine*, 370(12), 1101–1110.
4. Cohen, J. A., Coles, A. J., Arnold, D. L., Confavreux, C., Fox, E. J., Hartung, H. P., ... & Compston, D. A. (2012). Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial (CARE-MS I). *The Lancet*, 380(9856), 1819–1828.
5. Coles, A. J., Twyman, C. L., Arnold, D. L., Cohen, J. A., Confavreux, C., Fox, E. J., ... & Compston, D. A. (2012). Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial (CARE-MS II). *The Lancet*, 380(9856), 1829–1839.
6. Havrdova, E., Arnold, D. L., Cohen, J. A., Hartung, H. P., Kappos, L., Pozzilli, C., ... & Coles, A. J. (2017). Alemtuzumab CARE-MS I 5-year follow-up: Durable efficacy in the absence of continuous MS therapy. *Neurology*, 89(11), 1107–1116.
7. Wiendl, H., Gold, R., Berger, T., Derfuss, T., Linker, R., Maurer, M., ... & Ziemssen, T. (2020). Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG): position statement on disease-modifying therapies for multiple sclerosis (white paper). *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 13, 1756286420873901.
8. Coles, A. J., & Compston, D. A. (2013). Alemtuzumab for multiple sclerosis: The new concept of immunotherapeutics. *Multiple Sclerosis Journal*, 19(11), 1419–1422.
9. Ruck, T., Bittner, S., Wiendl, H., & Meuth, S. G. (2015). Alemtuzumab in multiple sclerosis: mechanism of action and beyond. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(7), 16414–16439.
10. Waldmann, H., & Hale, G. (2005). CAMPATH: from concept to clinic. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 360(1461), 1707–1711.
11. Stilgenbauer, S., & Zenz, T. (2010). Understanding and managing ultra high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Hematology 2010, American Society of Hematology Education Program Book*, 2010(1), 481–488.
12. Moreno, C., Hodgson, K., & Montserrat, E. (2013). Alemtuzumab in chronic lymphocytic leukemia. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 13(2), 311–319.
13. Cuker, A., & Coles, A. J. (2016). Alemtuzumab-induced immune thrombocytopenia: Guidance for early diagnosis and management. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 10, 207–211.
14. European Medicines Agency (EMA). Lemtrada (alemtuzumab) Summary of Product Characteristics (SmPC).
15. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Lemtrada (alemtuzumab) Prescribing Information.

OFATUMUMAB

Elif BÜYÜKKURT [1]

FARMAKOLOJİK KATEGORİ

Anti CD20 monoklonal antikor, Antineoplastik ajan

ETKİ MEKANİZMASI

Ofatumumab, temel olarak kompleman bağımlı sito-toksisiteyi (CDC) aktive eden bir monoklonal antikordur. İlacın Fab bölgesi, B lenfositlerinde eksprese edilen transmembran fosfoprotein CD20'nin özgün bir epitopunda yer alan iki ayrı bölgeye bağlanarak etki gösterir. Rituksimaba göre daha üstün bir kompleman bağımlı sitotoksisite aktivitesine sahiptir. CDC, bağışıklık sistemi hücrelerinin doğrudan rol almadığı; tamamlayıcı kaskadının devreye girmesi ve membran atak kompleksinin (MAC) oluşumu sonucunda hedef hücre plazma membranının hasarlanarak hücre ölümünün gerçekleştiği bir immün yıkım mekanizmasıdır. Ofatumumab, CDC etkinliğine ek olarak antikor bağımlı hücresel sitotoksisiteyi (ADCC) de uyarabilmektedir; ancak ADCC yanıtı CDC'ye göre daha düşük düzeydedir. ADCC, Fc reseptörü taşıyan immün efektör hücrelerinin antikorla kaplanmış hedef hücreleri tanıyıp elimine ettiği hücresel bağışıklık yanıtının litik bir yolunu temsil eder (1-7).

KLİNİK ÇALIŞMALARI

Ofatumumabın dirençli KLL tedavisinde tek ajan olarak etkinliği kanıtlanmıştır. PROLONG çalışmasında nükseden KLL için yeniden indüksiyon tedavisinden sonra remisyonda olan hastalarda ofatumumab idame tedavisinin etkinliğini ve güvenliği karşılaştırıldı. Çalışmada hastalar bir grup ofatumumab alacak ve diğer grup gözlem altında tutulacak rastgele (1:1) atandı. Hastalıksız sağ kalım (DFS) birincil sonlanım noktasıydı. 6 Mayıs 2010 ile 19 Haziran 2014 tarihleri arasında 474 hasta çalışmaya dahil edildi: 238 hasta rastgele ofatumumab idame tedavisi almaya, 236 hasta ise gözlem altında tutulmaya atandı. Hastalar medyan 19,1 ay (IQR 10,3-28,8) takip edildi. Ofatumumab grubuna atanan hastalarda progresyonsuz sağ kalım (PFS) (29,4 ay, %95 CI 26,2-34,2), gözlem grubuna atanan hastalara (15,2 ay, 11,8-18,8; HR 0,50, %95 CI 0,38-0,66; p<0,0001) kıyasla daha iyiydi. Son tedaviden sonraki 60 güne kadar en sık görülen 3. derece veya üzeri yan etkiler nötropeni (ofatumumab grubundaki 237 hastanın 56'sında [%24] ve gözlem grubundaki 237 hastanın 23'ünde [%10]) ve enfeksiyonlar (31 [%13] ve 20 [%8]) idi. Gözlem grubundaki 237 hastanın üçünde (%1) ve Ofatumumab grubundaki 237 hastanın 20'sinde (%8) tedavi yan etkiler nedeniyle kalıcı olarak kesildi. Hastalar tedavi kesildikten sonra iki ay kadar takip edildi, ofatumumab tedavi grubunda yan etkilere bağlı iki ölüm ve gözlem grubunda yan etkilere bağlı beş ölüm meydana geldi ve hiçbir ölüm ofatumumaba bağlanmadı. Bu veriler, özellikle günümüzdeki hedefe yönelik ilaçlar çağında, nükseden kronik lenfositik lösemi hastalarında idame stratejilerinin geliştirilmesi için önemlidir (8).

COMPLEMENT-1 çalışmasında ise ofatumumab'ın klorambusil tedavisine eklenmesinin, klorambu-

[1] Uzm. Dr., Atatürk Üniversitesi İç Hastalıkları, Tıbbi Onkoloji BD., elfseckin@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-4687-7978

DOI: 10.37609/akya.4435.c21748

KAYNAKLAR

1. Zhang B. Ofatumumab. MAbs 2009; 1:326.
2. Kesimpta (ofatumumab) [prescribing information]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals; August 2025.
3. Kesimpta (ofatumumab) [product monograph]. Montreal, Quebec, Canada: Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.; March 2024.
4. Lin TS. Ofatumumab: A new monoclonal anti-CD20 antibody. Pharmgenomics Pers Med. 2010;3:51–59.
5. Klein C, Lammens A, Schafer W, Georges G, Schwaiger M, Mossner E, et al. Epitope interactions of monoclonal antibodies targeting CD20 and their relationship to functional properties. MAbs. 2013;5(1):22–33.
6. Payandeh Z, Bahrami AA, Hoseinpoor R, Mortazavi Y, Rajabibazl M, Rahimpour A, et al. Applications of anti-CD20 antibodies for the treatment of various B-cell disorders. Biomed Pharmacother. 2019;109:2415–2426.
7. Bar-Or A, O'Brien SM, Sweeney ML, Fox EJ, Cohen JA. Clinical perspectives on the molecular and pharmacologic properties of anti-CD20 therapies for multiple sclerosis. CNS Drugs. 2021;35(9):985–997.
8. Guo K, Peng F, Liu J, et al. Efficacy and Safety of Ofatumumab Treatment for Anti-NMDA Receptor Autoimmune Encephalitis (OFF-AE): A Prospective, Multicenter Cohort Study. Ann Neurol 2025; 98:80.
9. van Oers MHJ, Kuliczkowski K, Smolej L, Petrini M, Offner F, Grosicki S, et al. Ofatumumab maintenance versus observation in relapsed chronic lymphocytic leukaemia (PROLONG): an open-label, multicentre, randomised phase 3 study. Lancet Oncol. 2015;16(13):1370–1379.
10. Hillmen P, Robak T, Janssens A, Babu KG, Kloczko J, Grosicki S, 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.
11. Rummel MJ, Janssens A, MacDonald D, Keating MM, Zaucha JM, Davis J, et al. A phase 3, randomized study of ofatumumab combined with bendamustine in rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (COMPLEMENT A + B study). Br J Haematol. 2021;193(6):1123–1133.
12. Jones JA, Robak T, Brown JR, Awan FT, Badoux X, Coutre S, et al. Efficacy and safety of idelalisib in combination with ofatumumab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia: an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Haematol. 2017;4(3):e114–e126.
13. Maloney DG, Ogura M, Fukuhara N, Davis J, Lasher J, Izquierdo M, et al. A phase 3 randomized study (HOMER) of ofatumumab vs rituximab in indolent non-Hodgkin lymphoma relapsed after rituximab-containing therapy. Blood Adv. 2020;4(16):3886–3893.
14. Hua LH, Brown B, Camacho E, Chinea AR, Greenberg BM, Henry RG, et al. Switch from intravenous anti-CD20 therapy to subcutaneous ofatumumab in patients with relapsing MS: results from the OLIKOS study. J Neurol. 2025;272(11):725.
15. Coiffier B, Lepretre S, Pedersen LM, et al. Safety and efficacy of ofatumumab, a fully human monoclonal anti-CD20 antibody, in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: a phase 1-2 study. Blood 2008; 111:1094.
16. Arzerra (ofatumumab) injection, for intravenous use. U.S. Food and Drug Administration (FDA) approved product information. Revised August 2016. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/125326s-063lbl.pdf [cited 2023 Oct 18].
17. Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 2010;28(10):1749–1755.
18. Ofatumumab-drug information. UpToDate [Internet]. 2025 Nov 30 [cited 2025 Nov 30]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/ofatumumab-drug-information?search=ofatumumab&source=panel_search_result&selectedTitle=1~34&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&displayrank=1

İBRİTUMOMAB TİUXETAN

Ahmet KADIOĞLU [1]

MOLEKÜLER YAPI

İbritumomab tiuxetan, CD20 yüzey antijenini hedefleyen ve monoklonal antikor aracılı hedefleme ile iyonizan radyasyon etkisini birleştiren bir radyoimmünokonjugattır. Bu ajan, hematolojik malignitelerde hedefe yönelik sistemik radyoterapi konseptinin klinik uygulamaya en başarılı şekilde yansımış örneklerinden biridir.(1)

Molekül üç ana bileşenden oluşur: CD20'ye bağlanan murin kökenli anti-CD20 monoklonal antikor (ibritumomab), radyoizotop bağlanmasını sağlayan tiuxetan şelatörü ve terapötik beta radyasyonu yayan ^{90}Y radyoizotopu. CD20; pre-B hücre evresinden matür B hücre evresine kadar ekspresyon gösteren, internalizasyonu minimal olan ve hücre yüzeyinde stabil kalan bir transmembran fosfoproteindir. Bu özellikler CD20'yi hem immünoterapi hem de radyoimmünoterapi için ideal hedef haline getirmektedir.(2,3)

Tiuxetan, DTPA türevi bir şelatör olup ^{90}Y'ın antikor molekülüne stabil şekilde bağlanmasını sağlar. ^{90}Y saf beta yayıcı bir radyoizotoptur; ortalama doku penetrasyonu yaklaşık 2–5 mm olup yayılan enerjinin büyük kısmı yaklaşık 5 mm yarıçaplı alanda absorbe edilir. Bu fiziksel özellik, heterojen CD20 ekspresyonu olan veya vasküler erişimi sınırlı tümör alanlarında terapötik avantaj sağlar.(4,5)

Murin antikor içeriğine bağlı human anti-mouse antibody gelişimi teorik olarak mümkün olmakla birlikte, ibritumomab tiuxetan genellikle tek kür veya sınırlı kür sayısı ile uygulandığından klinik etkinliği anlamlı düzeyde sınırlamaz.(6)

ETKİ MEKANİZMASI

İbritumomab tiuxetanın antitümör etkisi hedefe yönelik immünolojik mekanizmalar ile iyonizan radyasyon aracılı DNA hasarının kombinasyonu sonucu ortaya çıkar. Bu çift etki mekanizması, klasik anti-CD20 monoklonal antikor tedavilerine kıyasla daha geniş tümör hücre popülasyonunun eradikasyonuna katkı sağlar.(7)

CD20'ye bağlanma sonrası antikor komponenti sınırlı düzeyde antikor bağımlı hücresel sitotoksisite ve kompleman aracılı sitotoksisite oluşturabilir. Bununla birlikte bu immün aracılı etkilerin tedavi etkinliğine katkısı sınırlı olup baskın sitotoksik etki ^{90}Y tarafından yayılan yüksek enerjili beta partikülleri aracılı DNA hasarı üzerinden gerçekleşmektedir. Beta partikülleri hücre içinde iyonizasyon oluşturarak DNA çift zincir kırıkları meydana getirir ve özellikle hızlı proliferasyon gösteren lenfoma hücrelerinde apoptotik hücre ölümünü tetikler.(8,9)

Radyoimmünoterapinin en önemli avantajlarından biri crossfire etkisidir. ^{90}Y'dan yayılan beta partikülleri yalnızca CD20 pozitif ve antikor bağlanmış hücreleri değil, çevrede bulunan CD20 ekspresyonu düşük olan veya antikora erişilemeyen tümör hücrelerini de etkileyebilir. Bu özellik özellikle bulky hastalıkta ve heterojen antijen ekspresyonu olan tümörlerde klinik etkinliği artırır.(9)

Non-Hodgkin lenfoma dokularının radyoterapiye yüksek duyarlılığı radyoimmünokonjugatların biyolojik etkinliğini artıran önemli bir faktördür. Klinik çalışmalarda ibritumomab tiuxetan tedavisinin ri-

[1] Uzm. Dr., Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, ahmetkadiogluu@gmail.com, ORCID iD: 0009-0002-4464-314X

DOI: 10.37609/akya.4435.c21749

YAN ETKİ YÖNETİMİ

İbritumomab tiuxetan tedavisinin güvenli uygulanabilmesi için uygun hasta seçimi ve tedavi öncesi hematolojik rezerv değerlendirmesi kritik öneme sahiptir. Klinik çalışmalarda tedavi öncesi nötrofil ve trombosit eşik değerlerinin altında olan hastalarda tedavinin ertelendiği veya uygulanmadığı bildirilmiştir.(10)

Tedavi sonrası hematolojik izlem temel yönetim basamağını oluşturur. Haftalık tam kan sayımı önerilmektedir. Derin nötropeni gelişmesi durumunda enfeksiyon profilaksisi ve G-CSF desteği uygulanabilir. Klinik veriler nötropenilerin çoğunlukla geçici olduğunu ve destek tedavi ile yönetilebildiğini göstermektedir.(11)

Trombositopeni gelişen hastalarda gerektiğinde trombosit transfüzyonu uygulanmalıdır. Uzamış sitopenilerde kemik iliği değerlendirmesi yapılması önerilmektedir.(19)

Rituksimab infüzyonuna bağlı reaksiyon riskini azaltmak amacıyla antihistaminik ve antipiretik premedikasyon standarttır. Yüksek riskli hastalarda steroid premedikasyonu düşünülebilir. İnfüzyon reaksiyonu gelişmesi durumunda infüzyon hızı azaltılmalı veya geçici olarak kesilmelidir. Ciddi reaksiyon gelişmesi durumunda tedavi kesilmeli ve anafilaksi yönetimi uygulanmalıdır.(10)

Nötropenik dönemde enfeksiyon önlemleri uygulanmalı ve ateş gelişmesi durumunda erken antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Seçilmiş hastalarda hipogammaglobulinemi ve rekürren enfeksiyon varlığında IVIG replasmanı düşünülebilir.(7)

Uzun dönem izlemde yeni gelişen sitopeniler sekonder hematolojik malignite açısından değerlendirilmelidir. Klinik deneyim uygun hasta seçimi ve yakın hematolojik izlem ile tedavinin güvenli şekilde uygulanabildiğini göstermektedir.(25)

Uygulama sırasında ise standart nükleer tıp güvenlik ve radyoaktif atık yönetimi ilkeleri uygulanmalıdır. Radyofarmasötik hazırlama ve uygulama süreçlerinde personel ve çevre radyasyon maruziyetini en aza indirmeye yönelik temel radyasyon güvenliği prensiplerine uyulması önerilir. Klinik pratikte bu yaklaşım hasta ve sağlık çalışanı güvenliğinin sağlanması açısından önem taşımaktadır.(26,27)

KAYNAKLAR

1. DeNardo GL. Concepts in radioimmunotherapy and immunotherapy: Radioimmunotherapy from a Lym-1 perspective. Semin Oncol. 2005;32 Suppl 1:S27-S35.
2. Freedman AS, Nadler LM. CD20-targeted therapy in B-cell malignancies. Semin Oncol. 2003;30(1):11-16.
3. Ma DDF, McCaughan GW, Greig M. Targeting CD20 in B-cell malignancies. Intern Med J. 2002;32(7):338-346.
4. Wiseman GA, White CA, Witzig TE, et al. Radiation dosimetry results for yttrium-90 ibritumomab tiuxetan. J Nucl Med. 2001;42(5):693-699.
5. Chamarthy MR, Williams SC, Moadel RM. Radioimmunotherapy in lymphoma: Principles and clinical applications. J Nucl Med Technol. 2011;39(3):153-158.
6. Rizzieri DA. Zevalin (ibritumomab tiuxetan): After more than a decade of treatment experience, what have we learned? Crit Rev Oncol Hematol. 2016;105:5-17.
7. Illidge TM, Bayne M, Brown NS, Appelbaum FR. Radioimmunotherapy in lymphoma: Clinical outcomes and future directions. Leuk Lymphoma. 2014;55(10):2233-2244.
8. Chinn PC, Leonard JE, Rosenberg J, et al. Preclinical evaluation of anti-CD20 radioimmunoconjugates. Clin Cancer Res. 1999;5(10 Suppl):3226S-3231S.
9. Press OW, Eary JF, Appelbaum FR, et al. Radiolabeled antibody therapy of B-cell lymphomas. Blood. 2001;98(9):2535-2543.
10. Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol. 2002;20(10):2453-2463.
11. Gordon LI, Molina A, Witzig T, et al. Durable responses after ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for CD20-positive B-cell lymphoma: Long-term follow-up of a phase 1/2 study. Blood. 2004;103(12):4429-4431.
12. Goldenberg DM. Targeted therapy of cancer with radiolabeled antibodies. J Nucl Med. 2002;43(5):693-713.
13. Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A, et al. Phase III trial of consolidation therapy with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan compared with no additional therapy after first remission in advanced follicular lymphoma. J Clin Oncol. 2008;26(32):5156-5164.
14. Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A, et al. 90Yttrium-ibritumomab tiuxetan consolidation of first remission in advanced-stage follicular non-Hodgkin lymphoma: Updated results after a median follow-up of 7.3 years. J Clin Oncol. 2013;31(16):1977-1983.
15. Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, et al. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol. 2002;20(15):3262-3269.
16. Czuczman MS, Emmanouilides C, Darif M, et al. Treatment-related myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia in patients treated with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy. J Clin Oncol. 2007;25(27):4285-4292.
17. Scholz CW, Pinto A, Linkesch W, et al. (90)Yttrium-ibritumomab-tiuxetan as first-line treatment for follicular lymphoma: 30 months of follow-up data from an international multicenter phase II clinical trial. J Clin Oncol. 2013;31(3):308-313.
18. Rajguru S, Rademaker A, Friedberg JW, et al. Yttrium 90-ibritumomab tiuxetan plus rituximab maintenance as initial therapy for patients with high-tumor-burden follicular lymphoma: a Wisconsin Oncology Network study. Clin Adv Hematol Oncol. 2014;12(8):509-515.

19. Bennett JM, Kaminski MS, Leonard JP, et al. Assessment of treatment-related myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia in patients with non-Hodgkin lymphoma treated with tositumomab and iodine I131 tositumomab. Blood. 2005;105(12):4576-4582.
20. Waterman J, Rybicki L, Bolwell B, et al. Fludarabine as a risk factor for poor stem cell harvest, treatment-related MDS and AML in follicular lymphoma patients after autologous hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2012;47(4):488-493.
21. Devizzi L, Guidetti A, Tarella C, et al. High-dose yttrium-90-ibritumomab tiuxetan with tandem stem-cell reinfusion: An outpatient preparative regimen for autologous hematopoietic cell transplantation. J Clin Oncol. 2008;26(32):5175-5182.
22. Bethge WA, Lange T, Meisner C, et al. Radioimmunotherapy with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan as part of a reduced-intensity conditioning regimen for allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with advanced non-Hodgkin lymphoma: Results of a phase 2 study. Blood. 2010;116(11):1795-1802.
23. Gopal AK, Guthrie KA, Rajendran J, et al. 90Y-ibritumomab tiuxetan, fludarabine, and TBI-based nonmyeloablative allogeneic transplantation conditioning for patients with persistent high-risk B-cell lymphoma. Blood. 2011;118(5):1132-1139.
24. Briones J, Novelli S, García-Marco JA, et al. Autologous stem cell transplantation after conditioning with yttrium-90 ibritumomab tiuxetan plus BEAM in refractory non-Hodgkin diffuse large B-cell lymphoma: Results of a prospective, multicenter, phase II clinical trial. Haematologica. 2014;99(3):505-510.
25. Guidetti A, Carlo-Stella C, Ruella M, et al. Myeloablative doses of yttrium-90-ibritumomab tiuxetan and the risk of secondary myelodysplasia/acute myelogenous leukemia. Cancer. 2011;117(22):5074-5084.
26. Wagner HN Jr, Wiseman GA, Marcus CS. Administration guidelines for radioimmunotherapy of non-Hodgkin lymphoma with (90)Y-labeled anti-CD20 monoclonal antibody. J Nucl Med. 2002;43(2):267-272.
27. Zhu X. Radiation safety considerations with yttrium 90 ibritumomab tiuxetan (Zevalin). Semin Nucl Med. 2004;34(1):20-23.

TOSİTUMOMAB

Özge YETGİNOĞLU [1]

GİRİŞ

Tositumomab, murin (fare kökenli) IgG2a tipi bir monoklonal antikordur ve CD20 antijenine yüksek afiniteyle bağlanır. Klinikte kullanılan tedavi rejimi, radyoaktif olmayan tositumomab (antikor) ile iyot-131 (I-131) ile işaretli tositumomabın ardışık uygulanmasından oluşur. Bu sayede CD20+ B hücreleri hem antikor aracılı immün mekanizmalarla hem de I-131'in hedefe yönelik iyonizan radyasyon etkisiyle elimine edilir. Tositumomab/I-131 tositumomab rejimi, CD20-pozitif relaps/refrakter düşük dereceli/foliküler veya transforme B-hücreli non-Hodgkin lenfomada değerlendirilmiştir (1).

ETKİ MEKANİZMASI

CD20, B hücresi gelişimi sırasında erken eksprese edilen ve plazma hücrelerine terminal B hücresi farklılaşması sırasında kaybolan, non-glikozile, 4 transmembran geçişli bir fosfoproteindir. Kalsiyum geçişinde ve B-hücre aktivasyonunda rol aldığı düşünülür. Hücre yüzeyinde stabil olarak bulunur, internalize olmaz. Böylelikle antitümör tedavilerde hedeflenebilen bir molekül olmuştur (2).

Tositumomab, CD20 antijenine yüksek afinite ile bağlanan monoklonal bir antikordur. CD20, hematopoetik kök hücrelerde eksprese edilmediğinden B hücreleri tedavi sonrasında yeniden oluşabilir. CD20 ekspresyonu olmadığı için T hücreleri ve çoğu miyeloid/NK hücrelerinde doğrudan antikor bağlanması beklenmez; ancak I-131 komponentine bağlı kemik iliği supresyonu (sitopeniler) klinik olarak önemli bir toksisite oluşturabilir.

Böylelikle tositumomab hem immünolojik hem de radyobiyolojik yolla B hücreli lenfomada antitümör etkinlik sağlamaktadır. Bu iki yolağın tek molekülde birleştirilmesi klasik kemoterapiden farklı olarak **radyoimmünoterapi** konsepti oluşturur.

İMMÜNOLOJİK ANTİTÜMÖR ETKİ

Antikor Bağımlı Hücresel Sitotoksisite

Tositumomab Fab kısmı ile CD20+ B lenfosit yüzeyine bağlanır. Antikorun Fc bölgesi, Fcγ reseptörleri (FcγR) taşıyan efektör hücrelerce (NK hücreleri, makrofajlar, nötrofiller) tanınır. Bu hücreler antikorla bağlanmış B lenfositler üzerine **sitotoksik granüller** (perforin, granzim) salar ya da fagositoz yapar. Böylelikle CD20+ lenfositler hızlı bir sitolize ve apoptoza uğrar (3).

Kompleman Bağımlı Sitotoksisite

Tositumomabın Fc kısmına **C1q** bağlanarak klasik kompleman yolağını aktive eder. Klasik kompleman yolağının aktive olması ile membran atak kompleksi (MAC: C5b-9) oluşur. MAC ile hücre membranında porlar açılır, hücrenin ozmotik dengesi bozulur ve li-

[1] Uzm. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Tıbbi Onkoloji BD., ozyetginoglu@gmail.com, ORCID iD:0000-0002-0684-8710

DOI: 10.37609/akya.4435.c21750

Hipotiroidi riskini azaltmak için tedavi öncesinde tiroid blokan ajan verilmelidir. Blokan ajanın (lügol solüsyonu, potasyum iyodür tablet) tedaviden en az 24 saat önce başlanması ve 14 gün boyunca sürdürülmesi önerilmektedir. Tedavi sonrasında TSH düzenli aralıklarla takip edilmeli; hipotiroidi gelişmesi halinde levotiroksin replasmanı verilmelidir. Radyoaktif iyot komponenti nedeniyle ev halkı, hamileler ve küçük çocuklar açısından risk azaltıcı önlemler anlatılmalı; vücuttan atılım sürecinde bol hidrasyon, sık ürinasyon, tuvaletin iki kez sifonlanması, el hijyeni ve yakın temasın sınırlandırılması gibi önlemler uygulanmalıdır (1).

Doğurganlık çağındaki hastalarda uygun doğum kontrol yöntemleri önerilmelidir. Tedavi sonrasında planlanan gebelikler için genetik danışmanlık verilmesi, erkek hastalarda ise tedavi öncesinde sperm bankacılığı konusunda bilgilendirme ve planlama yapılması uygun olacaktır. Kadınlarda da gebelik riski devam edebileceğinden etkili kontrasepsiyon mutlaka değerlendirilmelidir (1).

Tositumomab, düşük ilaç kullanım oranı, alternatif daha kolay uygulanabilen tedavi ajanlarının varlığı, uygulama zorluğu ve klinik çalışmalarda diğer ajanlara kıyasla belirgin bir üstünlük sağlayamaması sebebiyle 20 Şubat 2014 tarihinde firma kararı ile ilacın üretim ve satışı durdurulmuştur (13). Üretici firmanın piyasadan çekilme kararı almasının ardından aynı zamanda FDA'ya başvurarak ilacın pazar onayının iptal edilmesini talep etmiştir. FDA da bu talebi kabul etmiş ve ilacı "Üretimi durdurulanlar" listesine almıştır (14). Yani ilaç tehlikeli bulunduğu için yasaklandığından değil, üretici firmanın kendi isteği ile onayı geri çekmesi sebebiyle FDA onayı kaldırılmıştır. Şu an için tositumomab herhangi bir ülkede ticari olarak satışta değildir. Ancak, hedefe yönelik radyofarmasötikler alanındaki bilimsel gelişmeler ışığında, benzer mekanizmalar üzerine çalışmalar devam etmektedir.

SONUÇ

Tositumomab, CD20 hedefli bir monoklonal antikorun (tositumomab) **I-131 ile işaretlenmiş formu** ile uygulandığı bir radyoimmünoterapi yaklaşımıdır. Literatürde, özellikle indolent B-hücreli lenfomalar ve seçilmiş nüks olgularda anlamlı yanıtların elde edilebildiği; bazı çalışmalarda objektif yanıt oranlarının yüksek seyrettiği ve tam yanıt alınan hastalarda yanıt süresinin uzayabildiği bildirilmiştir.

Bununla birlikte, yayımlanmış büyük randomize Faz III çalışmaların genel çerçevesi değerlendirildiğinde, tositumomab/I-131 tositumomab içeren rejimlerin standart kemoimmünoterapi veya transplantasyon hazırlama yaklaşımlarına kıyasla **progresyonsuz ve/veya genel sağkalım açısından belirgin bir üstünlük ortaya koyamadığı**, etkinliğin çoğunlukla **benzer düzeylerde** seyrettiği görülmektedir. Bu durum, klinik faydanın hasta seçimi, uygulama altyapısı ve toksisite yönetimi gibi pratik unsurlara daha fazla bağımlı hale gelmesine yol açmıştır.

Güvenlilik açısından; hematolojik toksisiteler yanında **tiroid fonksiyon bozukluğu** riski ve radyoaktif bileşene bağlı **radyasyon güvenliği önlemleri** tedavinin ayrılmaz bir parçasıdır. Tedavi sonrası TSH takibi, hipotiroidi gelişirse replasman, ev halkının bilgilendirilmesi, hidrasyon ve tuvalet hijyeni gibi önlemler; ayrıca gebelik/emzirme döneminde kullanmama, doğurganlık çağında etkin kontrasepsiyon ve gerekli olgularda fertilite korunmasına yönelik

Sonuç olarak tositumomab, hedefe yönelik radyofarmasötiklerin klinik kullanımına önemli bir örnek oluşturmakla birlikte; uygulama zorlukları, daha kolay uygulanabilen alternatiflerin yaygınlaşması ve klinik çalışmalarda net üstünlük gösterilememesi gibi nedenlerle üretim ve satışı **20 Şubat 2014** itibarıyla durdurulmuş; günümüzde ticari olarak erişilebilir değildir. Bununla birlikte, bu deneyim CD20 hedefli radyoimmünoterapi konseptinin geliştirilmesine katkı sağlamış; benzer mekanizmalara dayanan yeni hedefe yönelik radyofarmasötik stratejiler için yol gösterici olmuştur.

KAYNAKLAR

1. **BEXXAR (tositumomab and iodine I-131 tositumomab) injection: Prescribing Information.** U.S. Food and Drug Administration (FDA) 2012.
2. Pavlasova G, Mraz M. The regulation and function of CD20: an "enigma" of B-cell biology and targeted therapy. *Haematologica.* 2020;105(6):1494-1506.
3. Boross P, Leusen JHW. Mechanisms of action of CD20 antibodies. *Am J Cancer Res.* 2012;2(6):676-690.
4. Wahl RL. Tositumomab and (131)I therapy in non-Hodgkin's lymphoma. *J Nucl Med.* 2005;46(Suppl 1):128S-140S.

5. Fisher RI, Kaminski MS, Wahl RL, et al. Tositumomab and iodine-131 tositumomab produces durable complete remissions in a subset of heavily pretreated patients with low-grade and transformed non-Hodgkin's lymphomas: an integrated efficacy analysis of five clinical trials. *J Clin Oncol.* 2005;23(31):7985-7994.
6. **Tositumomab and Iodine I 131 Tositumomab (BEXXAR) injection: Prescribing Information.** U.S. Food and Drug Administration (FDA) 2003.
7. Horning SJ, Younes A, Jain V, et al. Efficacy and safety of tositumomab and iodine-131 tositumomab in B-cell lymphoma, progressive after rituximab. *J Clin Oncol.* 2005;23(4):712-719.
8. Kaminski MS, Zelenetz AD, Press OW, et al. Pivotal study of iodine I 131 tositumomab for chemotherapy-refractory low-grade or transformed low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol.* 2001;19(19):3918-3928.
9. Davis TA, Grillo-López AJ, White CA, et al. The radioisotope contributes significantly to the activity of tositumomab and iodine I 131 tositumomab in B-cell lymphoma: results of a randomized study. *Clin Cancer Res.* 2004;10(23):7792-7800.
10. Press OW, Unger JM, Rimsza LM, et al. Phase III randomized intergroup trial of CHOP plus rituximab compared with CHOP plus 131Iodine-tositumomab for previously untreated follicular non-Hodgkin lymphoma (SWOG S0016). *J Clin Oncol.* 2013.
11. Shadman M, Li H, Rimsza L, et al. Continued excellent outcomes in previously untreated patients with follicular lymphoma after treatment with CHOP plus rituximab or CHOP plus 131I-tositumomab: long-term follow-up of phase III randomized study SWOG-S0016. *J Clin Oncol.* 2018;36(7):697-703.
12. Vose JM, Carter S, Burns LJ, et al. Phase III randomized study of R-BEAM versus 131I-tositumomab/BEAM with autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed diffuse large B-cell lymphoma (BMT CTN 0401). *J Clin Oncol.* 2013;31(13):1662-1668.
13. The ASCO Post. GlaxoSmithKline to discontinue BEXXAR therapeutic regimen; discontinuation effective 20 February 2014. 7 Aug 2013.
14. Withdrawal of approval of the biologics license application for Tositumomab and Iodine I 131 Tositumomab. U.S. Food and Drug Administration (FDA) *Federal Register.* 2013 Oct 23;78(205).

RAMUCİRUMAB

Ebru ÇİÇEK [1]

MOLEKÜL

Ramucirumab, vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü-2'ye (VEGFR-2) bağlanarak VEGF aracılı sinyal iletimini inhibe eden rekombinant insan IgG1 monoklonal antikorudur.

ETKİ MEKANİZMASI

Anjiyogenez, solid tümörlerin büyüme, invazyon ve metastaz kapasitesini belirleyen temel biyolojik süreçlerden biridir. Tümör büyüdükçe artan oksijen ve besin gereksinimini karşılamak üzere yeni damar oluşumu uyarılır; bu süreç başlıca vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ailesi ve bunların reseptörleri (VEGFR) arasındaki etkileşimlerle düzenlenir (1). Tümörle ilişkili anjiyogenezin baskılanması, bu nedenle uzun süredir antikanser tedavilerin temel hedeflerinden biri olarak kabul edilmektedir.

VEGF ailesi; VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D ve plasental büyüme faktörü (PlGF) gibi ligandlardan oluşur ve bu ligandlar biyolojik etkilerini başlıca VEGFR-1, VEGFR-2 ve VEGFR-3 olmak üzere üç ana reseptör tirozin kinaz aracılığıyla gösterir. VEGF sinyal iletimi ayrıca, reseptör aktivitesini ve ligand özgüllüğünü modüle eden yardımcı reseptörler nöropilin-1 ve nöropilin-2 (NRP-1/2) tarafından desteklenir (2). Bu reseptörler arasında VEGFR-2 ekspresyonu çoğunlukla damar endotel hücreleriyle sınırlıdır ve anjiyogenezi yönlendiren temel reseptör olarak kabul edilir. VEGFR-2, VEGF-A, VEGF-E ile birlikte işlenmiş VEGF-C ve VEGF-D izoformlarına bağlanabilir. Bu ligandlar içerisinde VEGF-A, endotel hücre proliferasyonu ve sağkalımı, tümör anjiyogenezi ve damar geçirgenliğinin düzenlenmesinde en önemli belirleyici faktörlerden biri olarak öne çıkar (3).

VEGF-A'nın VEGFR-2'ye bağlanması, reseptörün dimerizasyonunu tetikleyerek tirozin otofosforilasyonu ile sonuçlanan aktivasyonu başlatır. Bu aktivasyonu takiben PI3K/AKT, RAS/RAF/MEK/ERK (MAPK) ve PLCγ/PKC gibi aşağı akım sinyal yolakları devreye girer. Ortaya çıkan sinyal kaskadı, tümörle ilişkili anormal vasküler yapılanmanın oluşumunu ve sürdürülmesini destekleyerek tümör mikrosirkülasyonunun devamlılığına katkıda bulunur (2, 3). Bu biyolojik özellikler, VEGFR-2'yi anti-anjiyojenik tedaviler açısından kritik bir terapötik hedef haline getirmiştir.

Ramucirumab, tamamen insan kaynaklı bir IgG1 monoklonal antikor olup, iki özdeş ağır zincir (γ; her biri 446 amino asit) ve iki özdeş hafif zincirden (κ; her biri 214 amino asit) oluşan tetramerik bir yapıya sahiptir. Yaklaşık 146,8 kDa moleküler ağırlığa sahip olan bu antikor, VEGFR-2'nin hücre dışı domenine yüksek afinite ve özgüllükle bağlanarak VEGF ligandlarının reseptöre erişimini engeller ve böylece VEGFR-2 aktivasyonunu bloke eder. Bunun sonucunda VEGF'in endotelyal hücreler üzerindeki proliferatif, kemotaktik ve anti-apoptotik etkileri baskılanır; bu durum tümör anjiyogenezinin inhibisyonu ve tümör mikrovasküler yapısının fonksiyonel olarak bozulması ile sonuçlanır. Bu seçici VEGFR-2 blokajı, ramuci-

[1] Dr., İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji AD., ebruhct@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-3888-9899

DOI: 10.37609/akya.4435.c21751

pertansif tedavi başlanmalıdır. Hipertansiyona proteinüri eşlik eden hastalarda antihipertansif tedavide anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) veya anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) öncelikle tercih edilmelidir; proteinüri yokluğunda ise alternatif olarak dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri de kullanılabilir(23).Şiddetli hipertansiyonda ramucirumab geçici olarak durdurulmalı/ertelenmeli ve kan basıncı kontrolü sağlandıktan sonra yeniden başlanmalıdır. Tedaviye dirençli hipertansiyon, şiddetinden bağımsız olarak hipertansif kriz/ensefalopati, PRES (baş ağrısı, nöbet, görme değişikliği, bilinç değişikliği ± hipertansiyon) veya arteriyel tromboembolik olay gelişmesi halinde kalıcı olarak tedavi kesilmedilir(15).

Proteinüri izlemi tam idrar tahlili ile yapılmalıdır. İdrar analizinde ≥2+ protein saptanması halinde 24 saatlik idrarda protein atılımı ölçülmelidir. 24 saatlik idrarda protein atılımının ≥2 g/gün olması durumunda ramucirumab tedavisine ara verilmesi önerilir. Protein atılımı <2 g/gün düzeyine gerilediğinde tedavi doz azaltılarak (6 mg/kg, 14 günde bir) yeniden başlanabilir. İzlemde 24 saatlik idrar protein atılımının tekrar ≥2 g/gün saptanması halinde tedaviye yeniden ara verilmeli; protein atılımı tekrar <2 g/gün olduğunda tedavi daha düşük dozla (5 mg/kg, 14 günde bir) sürdürülmelidir. Tedaviye ara verilmesine rağmen gerilemeyen proteinüri, 24 saatlik idrarda >3 g/gün protein atılımı veya nefrotik sendrom gelişmesi durumunda ramucirumabın kalıcı olarak kesilmesi önerilir. Böbrek biyopsisi rutin değildir; ancak proteinürinin gerilememesi veya trombotik mikroanjiopati ya da paraneoplastik membranöz nefropati gibi alternatif bir patolojiden şüphelenilmesi halinde düşünülebilir(15, 23).

Bazı çalışmalarda, kanama açısından yüksek risk taşıyan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Örneğin akciğer kanseri çalışmalarında büyük volümlü hemoptizisi olan, ana bronşa invazyon saptanan ve/veya antikoagülan kullanan hastalar; gastrik kanser çalışmalarında ise NSAİİ kullanan hastalar sıklıkla dahil edilmemiştir. Bu nedenle tedaviye başlamadan önce hastanın kanama riski açısından ayrıntılı biçimde değerlendirilmesi önerilir. Derece 3–4 kanama gelişmesi durumunda ramucirumab tedavisi kalıcı olarak sonlandırılmalıdır(15).

Gastrointestinal perforasyon gelişmesi durumunda ramucirumab tedavisi kalıcı olarak sonlandırılmalıdır. Ramucirumab tedavisi altında yara iyileşmesinde bozulma bildirildiğinden, planlı cerrahiler öncesinde ilacın 28 gün önceden kesilmesi, postoperatif dönemde ise en az 2 hafta yeniden başlanmaması önerilir; sonraki süreçte tedaviye dönüş, yara yerinin klinik iyileşme durumuna göre değerlendirilmelidir(15).

Derece 1–2 ilaç ilişkili infüzyon reaksiyonu gelişen hastalarda, H1 antagonistine ek olarak deksametazon ve asetaminofen ile premedikasyon yapılması; infüzyonun daha yavaş uygulanması ve infüzyon hızının %50 azaltılması önerilmektedir. Derece 3–4 reaksiyon gelişmesi durumunda ise ramucirumab tedavisi kalıcı olarak sonlandırılmalıdır(15).

KAYNAKLAR

1. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell. 2000;100(1):57-70.
2. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. Nat Med. 2003;9(6):669-76.
3. Olsson AK, Dimberg A, Kreuger J, Claesson-Welsh L. VEGF receptor signalling - in control of vascular function. Nat Rev Mol Cell Biol. 2006;7(5):359-71.
4. Spratlin JL, Cohen RB, Eadens M, Gore L, Camidge DR, Diab S, et al. Phase I pharmacologic and biologic study of ramucirumab (IMC-1121B), a fully human immunoglobulin G1 monoclonal antibody targeting the vascular endothelial growth factor receptor-2. J Clin Oncol. 2010;28(5):780-7.
5. Wadhwa R, Taketa T, Sudo K, Blum-Murphy M, Ajani JA. Ramucirumab: a novel antiangiogenic agent. Future Oncol. 2013;9(6):789-95.
6. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014;15(11):1224-35.
7. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2014;383(9911):31-9.
8. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, Obermannova R, Bodoky G, Garcia-Carbonero R, 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. Lancet Oncol. 2015;16(5):499-508.
9. Zhu AX, Park JO, Ryoo BY, Yen CJ, Poon R, Pastorelli D, et al. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015;16(7):859-70.
10. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α-fetoprotein concentrati-

ons (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019;20(2):282-96.
11. Kobayashi K, Ogasawara S, Itobayashi E, Okubo T, Itokawa N, Nakamura K, et al. Ramucirumab for advanced hepatocellular carcinoma in the current real world: a Japanese single-arm study post-REACH-2 (The R-evolution study). Invest New Drugs. 2024;42(4):394-404.
12. Nakagawa K, Garon EB, Seto T, Nishio M, Aix SP, Paz-Ares L, et al. RELAY: Final Overall Survival for Erlotinib Plus Ramucirumab or Placebo in Untreated, EGFR-Mutated Metastatic NSCLC. J Thorac Oncol. 2025;20(4):487-99.
13. Garon EB, Visseren-Grul C, Rizzo MT, Puri T, Chenji S, Reck M. Clinical outcomes of ramucirumab plus docetaxel in the treatment of patients with non-small cell lung cancer after immunotherapy: a systematic literature review. Front Oncol. 2023;13:1247879.
14. Loizidis S, Vogazianos P, Kordatou Z, Fotopoulos G, Orphanos G, Kyriakou F, et al. Docetaxel and Ramucirumab as Subsequent Treatment After First-Line Immunotherapy-Based Treatment for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: A Retrospective Study and Literature Review. Curr Oncol. 2025;32(11).
15. Administration USFaD. Cyramza (ramucirumab) prescribing information. FDA; 2014.
16. Shibutani Y, Nishizaki M. Association between increased proteinuria induced by Bevacizumab, Ramucirumab, and Aflibercept and the risk of renal impairment and failure: a systematic review and meta-analysis. Int J Clin Oncol. 2025;30(9):1743-56.
17. Abdel-Rahman O, ElHalawani H. Proteinuria in Patients with Solid Tumors Treated with Ramucirumab: A Systematic Review and Meta-Analysis. Chemotherapy. 2014;60(5-6):325-33.
18. Xiao B, Wang W, Zhang D. Risk of bleeding associated with antiangiogenic monoclonal antibodies bevacizumab and ramucirumab: a meta-analysis of 85 randomized controlled trials. Onco Targets Ther. 2018;11:5059-74.
19. Tian R, Yan H, Zhang F, Sun P, Zheng X, Zhu Y, et al. Incidence and relative risk of hemorrhagic events associated with ramucirumab in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 2016;7(40):66182-91.
20. Wang Z, Zhang J, Zhang L, Liu P, Xie Y, Zhou Q. Risk of gastrointestinal perforation in cancer patients receiving ramucirumab: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Chemother. 2016;28(4):328-34.
21. Goto E, Yamaguchi T, Hattori N, Goto M, Nishihara M, Uchiyama K, et al. Safety of Ramucirumab Regimen Without H1-antihistamine Premedication in Patients With Solid Cancers. In Vivo. 2020;34(6):3489-93.
22. Dote S, Yamaguchi D, Hira D, Noda S, Kobayashi Y, Terada T. Thyroid Dysfunction Related to the Antiangiogenic VEGFR2-Binding Monoclonal Antibody Ramucirumab: A Series of 14 Cases and a Descriptive Study. Biol Pharm Bull. 2020;43(4):752-6.
23. Rashidi A, Wanchoo R, Izzedine H. How I Manage Hypertension and Proteinuria Associated with VEGF Inhibitor. Clin J Am Soc Nephrol. 2023;18(1):121-3.

TARLATAMAB

Samet ADA [1]

İLAÇ BİLGİSİ

Tarlatamab, küçük hücreli akciğer kanseri olan hastaların %85 ila %96'sında kanser hücrelerinin yüzeyinde ifade edilen delta benzeri ligand 3'ü (DLL3) ve T hücrelerindeki CD3'ü eş zamanlı olarak hedefleyen, bispesifik bir T hücresi bağlayıcısıdır (bispecific T-cell engager, BiTE). Bu sayede majör histokompatibilite kompleksi sınıf (MHC) I'den bağımsız olarak tümör hücresi lizisine yol açar. DLL3, Notch sinyal yolunda inhibitör rol oynayan bir liganddır. Erişkin sağlıklı dokularda (bazı nöroendokrin hücreler hariç) hücre yüzeyinde ekpsresyonu yok denecek kadar azdır. Küçük hücreli akciğer kanserinde hücrelerin yüzeyinde %90 oranında DLL3 bulunur. DLL3'ün normal hücrelerde bulunmayıp, kanserli hücrelerde olması onu potansiyel bir tedavi hedefi haline getirmektedir.

ETKİ MEKANİZMASI

Tarlatamab BiTE teknolojisi kullanılarak üretilen bir protein kompleksidir. Molekülde 2 majör yapı bulunur: Kanser hücrelerindeki DLL3'e bağlanan anti-DLL3 ucu ve T hücreleri yüzeyine bağlanan anti-CD3 ucu. Tarlatamab T hücresi ile DLL3 eksprese eden kanser hücresi arasında immünolojik bir sinaps oluşturur. Bu bağlantı sayesinde granzim ve perforin salınımı gerçekleşir, tümör mikro çevresinde sitokin salınımı (IL-2, IL-6 ve IFN-γ) olur. Ayrıca tarlatamab CD3 eksprese eden tüm T hücrelerinde proliferasyona neden olur. Bu sayede hücre ölümüne aracılık eder.

Faz Çalışmaları

Faz-1

DeLLphi-301 çalışması tarlatamabın relaps/nüks SCLC'de etkinliğini araştırmak için tasarlandı. Primer sonlanım noktası güvenlik, sekonder sonlanım noktaları; modifiye RECIST 1.1'e göre antitümör aktivite, genel sağ kalım (OS) ve farmakokinetik idi.

19 Temmuz 2022'ye kadar 107 hastanın 73'ü doz araştırma kolunda, 34'ü de doz artırım/genişletme kolunda tedavi aldı. Median önceki tedavi seri sayısı 2(1-6) idi. Hastaların %49,5'i PD-1/PD-L1 inhibitörü almıştı. Tedavi ilişkili herhangi bir yan etki 97 hastanın 90'ında (%90,7), grade 3 ve üzeri yan etki ise 33 hastada (%30,8) görüldü. 1 hastada grade 5 pnömonit görüldü. CRS en sık (n=56, %52) tedavi ilişkili yan etki olarak bildirildi. 1 hastada (%1) grade 3 CRS görüldü. Objektif yanıt oranı %23,4 olarak bildirildi. 2 hastada tam yanıt, 23 hastada parsiyel yanıt bildirildi. Median yanıt süresi 12,3 ay, hastalık kontrol oranı %51,4. Median PFS ve OS sırasıyla 3,7 ay ve 13,2 ay olarak bildirildi.

Faz-2

DeLLphi-302 çalışmasında, daha önce tedavi almış küçük hücreli akciğer kanserinde her 14 günde 1, tarlatamab 10 mg ve tarlatamab 100 mg'nin anti-tümör etkinliği araştırıldı. Primer sonlanım noktası objektif yanıt durumu (komplet veya parsiyel) idi. Çalışmaya ortalama 2 seri tedavi almış toplam 220 hasta dahil edildi. 10 mg grubunda ortalama takip süresi 10,6 ay, 100 mg grubunda ortalama takip süresi 10,3 ay olarak

[1] Uzm. Dr., İstanbul Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, sametada38@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-7739-3901

DOI: 10.37609/akya.4435.c21752

yal görüntüleme önerdi. Eğer ICANS tanısı konulursa tedavi grade'e göre yapıldı. Grade 1'de destek tedavisi, grade 2'de steroid uygulandı. Steroid olarak deksametazon 10 mg IV uygulandı, takiplerde semptomlar kötüleşirse 6 saatte 1 aynı doz uygulandı.

Tedavi sırasında oluşan etkileri azaltmak için birkaç öneri mevcut: Bunlar step-up dozlama, infüzyon sonrası takip ve steroid uygulanmasıdır.

KAYNAKLAR

1- Paz-Ares L, Champiat S, Chu Q, et al. Tarlatamab, a first-in-class DLL3-targeted bispecific T-cell engager, in recurrent small-cell lung cancer: an open-label, phase I study. *J Clin Oncol*. 2023;41(16):2893-2903. doi:10.1200/JCO.22.02823

2- Ahn MJ, Cho BC, Felip E, et al. Tarlatamab for patients with previously treated small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2023;389(22):2063-2075. doi:10.1056/NEJMoa2307980

3- Ahn MJ, Cheng Y, Cho BC, et al. Tarlatamab for patients with previously treated small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2025;393(12):1120-1132. doi:10.1056/NEJMoa2502099

4- Humeniuk MS, Shanker RK, Al-Hraishawi H, et al. Practical management of adverse events in patients receiving tarlatamab, a delta-like ligand 3-targeted bispecific T-cell engager immunotherapy, for previously treated small cell lung cancer. *Cancer*. 2025;131(6). doi:10.1002/cncr.35738

ZENOCUTUZUMAB

Yakup İRİAĞAÇ [1]

GİRİŞ

Zenocutuzumab (Bizengri), HER2 ve HER3 reseptörlerine yönelik bispesifik bir monoklonal antikor olarak geliştirilmiş bir tedavi ajanıdır. Zenocutuzumab NRG1 gen füzyonu taşıyan kanser hücrelerinde, hedefe yönelik tedavisinde günümüzde ilk tedavi seçeneği olarak ortaya konulmuştur ve 4 Aralık 2024'te FDA tarafından NRG1 füzyonu pozitif metastatik non–küçük hücreli akciğer kanseri (NSCLC) ve pankreas adenokarsinom hastalarında, standart tedavilerden sonra progresyon gelişmiş erişkin hastalarda kullanılmak üzere hızlandırılmış onay almıştır. (1) NRG1 (neuregulin-1) gen füzyonları ilk olarak 2014 yılında invaziv müsinöz akciğer adenokarsinomlarında tanımlanmış olup, nadir sürücü mutasyonlarından birisidir. (2) Devam eden sonraki çalışmalarda, akciğer ve pankreas kanserleri başta olmak üzere çeşitli tümör tiplerinde düşük sıklıkla da olsa NRG1 füzyonları saptanmıştır. (3) NRG1 füzyonları akciğer kanserlerinin %0.3–1.7'sinde, pankreas kanserlerinin %0.5–1.8'inde tespit edilebilmektedir. (4) NRG1 füzyonuna sahip tümörlerde standart tedavilere yanıt oldukça zayıftır. (5)

ETKİ MEKANİZMASI

NRG1 gen füzyonları, tümör hücrelerinde onkogenik füzyon proteinleri üretir. Bu anormal proteinler, HER3 reseptörüne bağlanarak HER3'ün yapısal konfigürasyonunu değiştirir ve bu değişim HER2–HER3 heterodimerleşmesini aktif hale getirir. Bu aktifleşme sonuçta PI3K/AKT/mTOR ve MAPK yolları üzerinden sürekli hücre proliferasyonu sağlayan büyüme sinyalleri oluşur. Zenocutuzumab, "Dock & Block" adı verilen yenilikçi bir mekanizma ile bu süreci bloke eder. İlacın bir kolu HER2'ye bağlanırken diğer kolu HER3'ü hedef alarak NRG1 füzyon proteininin HER3'e erişimini engeller. Böylece HER2–HER3 dimerizasyonunu önleyerek kanser hücrelerini büyümeye sevk eden sinyal yollaklarında durdurma sağlar. Bu etkin inhibisyon sayesinde NRG1 füzyonunun yol açtığı anormal ErbB2/ErbB3 sinyalleşmesi baskılanır ve tümör hücre proliferasyonu yavaşlatılır, hücreler apopotiza zorlanır.

Zenocutuzumab-zbco, hücre yüzeylerinde ifade edilen HER2 ve HER3'ün hücre dışı alanlarını hedefleyen, HER2:HER3 dimerizasyonunu inhibe eden ve NRG1'in HER3'e bağlanmasını önleyen, böylece hücre proliferasyonunun ve fosfoinositid 3-kinaz (PI3K)-AKT memeli rapamisin hedefi (mTOR) yolu üzerinden sinyal iletiminin azalmasına yol açan bispesifik bir IgG1 antikorudur. Ek olarak, zenocutuzumab-zbco antikor bağımlı hücresel sitotoksisiteye (ADCC) aracılık eder.(6) Örneğin, hücre kültürü ve hayvan modellerinde MCLA-128 (Zenocutuzumab'ın geliştirme kodu) HER3 aracılı direnci kırarak tümör büyümesini belirgin ölçüde azaltmıştır.(7) Sonuç olarak Zenocutuzumab, HER2–HER3 hedefli ilk bispesifik antikor olarak, NRG1 füzyonuna bağımlı tümörlerde hem sinyal kesici hem de immün aracılı hücre öldürücü etkiyle çalışmaktadır.

[1] Doç. Dr., Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, yakup@dr.com, ORCID iD: 0000-0001-7411-1705

DOI: 10.37609/akya.4435.c21753

kalp yetmezliği, yakın zamanlı miyokard enfarktüsü) veya LVEF <%50 olan hastalar, güvenlik verileri kısıtlı olduğundan Zenocutuzumab tedavisi dışlanmalıdır. Tedavi sırasında ise 3 aylık periyotlar ile EKO/EKG ile kalp fonksiyonları izlenmelidir. Hastada yeni gelişen çarpıntı, ayak bileklerinde ödem, nefes darlığı gibi kalp yetmezliği belirtileri olup olmadığı her vizitte sorgulanmalıdır. Eğer izlemde LVEF %45'in altına düşerse veya LVEF %50'nin altına inip bazale kıyasla ≥%10 mutlak azalma gösterirse ya da hasta semptomatik konjestif kalp yetmezliği bulguları geliştirirse Zenocutuzumab tedavisi kalıcı olarak durdurulmalıdır. Bu hastalar kardiyoloji konsültasyonu ile standart kalp yetmezliği tedavilerine alınmalı ve düzelene kadar onkolojik tedavi yeniden başlanmamalıdır. Erken dönemde tespit edilen subklinik LVEF düşüşlerinde ilaca ara verilip düşük doz kardiyoprotektif tedaviler (ACE inhibitörü, beta bloker gibi) başlanarak yakından takip etmek düşünülebilir; ancak bu konuda net bir kılavuz olmadığı için her vaka bireysel değerlendirilmelidir. (9)

Embriyo-Fetal Toksisite: Zenocutuzumab'ın gebelikte kullanımı fetal zarara yol açabileceğinden kesinlikle kaçınılmalıdır. İlacın etki mekanizması gereği ERBB2/HER3 sinyal yolunu inhibe etmesi, gelişmekte olan embriyoda kardiyak ve nörolojik gelişim için kritik olan büyüme faktörü sinyallerini bozabilir. Her ne kadar Zenocutuzumab ile hayvan üreme çalışmaları mevcut olmasa da, benzer hedefli ajanların gebelikte oligohidroamnios, pulmoner hipoplazi, iskelet anormallikleri ve neonatal ölüm gibi ciddi istenmeyen sonuçlara yol açtığı bildirilmiştir. Bu nedenle Zenocutuzumab başlanmadan önce doğurganlık çağındaki kadın hastalarda gebelik testi yapılmalı ve tedavi süresince etkin doğum kontrol yöntemleri kullanılmalıdır. FDA onay bilgilerine göre, kadın hastalar Zenocutuzumab'ın son dozundan itibaren en az 2 ay daha gebelikten korunmaya devam etmelidir. (10) Tedavi sırasında gebelik oluşursa ilaç derhal kesilmeli ve hasta perinatoloji uzmanlarınca değerlendirilmelidir. Erkek hastaların da tedavi boyunca ve son dozdan sonra bir süre partnerlerini gebelikten korumaları önerilmektedir, zira ilacın meniye geçip geçmediği bilinmemekle birlikte tedavi maruziyetinin potansiyel riski göz ardı edilmemelidir.

Diğer İzlem ve Destek Önlemleri: Zenocutuzumab ile tedavi edilen hastalarda kan sayımı ve biyokimya parametreleri düzenli aralıklarla takip edilmelidir. Özellikle ilk birkaç kür boyunca her kür öncesi tam kan sayımı, elektrolit paneli (sodyum, potasyum, magnezyum dahil) ve karaciğer enzimleri ölçülmesi önerilir. Bu sayede tedaviyle ilişkili olabilecek anemi, lökopeni, elektrolit dengesizlikleri veya karaciğer enzim artışları erken saptanabilir ve gerektiğinde destek tedaviler verilebilir.

KAYNAKLAR

1. L. Wang, "Zenocutuzumab Approved to Treat Lung and Pancreatic Cancers with Rare Genetic Change." https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2025/fda-zenocutuzumab-lung-and-pancreatic-cancers-nrg1-alteration#:~:text=The Food and Drug Administration,gotten worse despite standard treatments.
2. L. Fernandez-Cuesta *et al.*, "CD74–NRG1 fusions in lung adenocarcinoma," *Cancer Discov.*, vol. 4, no. 4, pp. 415–422, 2014.
3. S. Jonna *et al.*, "Detection of NRG1 gene fusions in solid tumors," *Clin. Cancer Res.*, vol. 25, no. 16, pp. 4966–4972, 2019.
4. S. Xiang *et al.*, "Comprehensive identification of NRG1 fusions in 25,203 patients with solid tumors," *NPJ Precis. Oncol.*, vol. 9, no. 1, p. 262, 2025.
5. A. Drilon *et al.*, "Clinicopathologic features and response to therapy of NRG1 fusion–driven lung cancers: The eNRGy1 global multicenter registry," *J. Clin. Oncol.*, vol. 39, no. 25, pp. 2791–2802, 2021.
6. D.-W. Kim *et al.*, "The phase I/II eNRGy trial: Zenocutuzumab in patients with cancers harboring NRG1 gene fusions," *Futur. Oncol.*, vol. 20, no. 16, pp. 1057–1067, 2024.
7. A. H. M. de Vries Schultink *et al.*, "Translational PK-PD modeling analysis of MCLA-128, a HER2/HER3 bispecific monoclonal antibody, to predict clinical efficacious exposure and dose," *Invest. New Drugs*, vol. 36, no. 6, pp. 1006–1015, 2018.
8. "FDA-Approved Drugs." https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm.
9. "Zenocutuzumab-zbco (BIZENGRI®) Shows Durable Efficacy in Patients with Treatment-Naïve NRG1+NSCLC: Updated eNRGy Trial Results Presented at IASLC-ASCO NACLC." https://www.partnertx.com/zenocutuzumab-zbco-bizengri-shows-durable-efficacy-in-patients-with-treatment-naive-nrg1nsclc-updated-enrgy-trial-results-presented-at-iaslc-asco-naclc/#:~:text=Before initiating BIZENGRI%2C evaluate LVEF,CHF%29%2C permanently discontinue BIZENGRI.
10. FDA, "Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs." https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process.

İNTERFERONLAR

Emel AYVAZ GÜNEYİN [1]

MOLEKÜL BİLGİSİ

İnterferon alfa kromozom 9p21 de kodlanan yaklaşık 20 kDa ağırlığında altı alfa- heliksli yapıya sahip IFNAR1/2 reseptör kompleksi üzerinde JAK-STAT yolunu aktive eden tip 1 sitokindir.

ETKİ MEKANİZMASI

İnterferonlar, hücrelerin biyokimyasal yapılarını değiştirerek işlev gösterirler. Bu sayede, virüslerin çoğalmasını engellemenin yanı sıra birçok hücresel etki yaratırlar. Hücre büyümesi ve organ yenilenmesi yavaşlar; bağışıklık sistemi hücreleri çeşitli şekillerde etkilenir ve bu durum, deneysel veya klinik koşullara bağlı olarak bağışıklık sisteminin uyarılmasına veya baskılanmasına yol açabilir. Bu immün düzenleyici etkinin bazı yönleri, interferon tedavisinin tümör hastalarına fayda sağlayabileceği düşüncesini doğurmuştur. Hayvan modellerinde interferonun antitümör etkisi gözlemlenmiştir, ancak bu etki sınırlı kalmaktadır. Tümörlerin büyümesi yavaşlatılabilir, ancak gerilemeleri sağlanamaz. Genellikle terminal veya terminal öncesi kanser hastalarını içeren klinik çalışmalarda, umut verici ancak kesin olmayan sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca, çeşitli interferon türleri ve alt türleri artık saf halde üretilebilmekte ve ayrı ayrı test edilebilmektedir. (2)

FAZ 3 KLİNİK ÇALIŞMALAR

E1684 çalışmasında; İnterferon alfa-2b (IFN alfa-2b), derin primer (T4) veya bölgesel metastatik (N1) melanom için cerrahi sonrası adjuvan tedavi olarak değerlendirilmiştir. Çalışmada 287 hastada, IFN alfa-2b'nin maksimum tolere edilebilir dozlarda, 1 ay boyunca intravenöz (iv) olarak ve 48 hafta boyunca haftada üç kez 10 mu/m2 subkutan (sc) olarak uygulandığı randomize kontrollü bir çalışma, gözlemle karşılaştırıldı. Sonuçlarına baktığımızda ; bu çalışmada, IFN alfa-2b tedavisi ile nükssüz sağkalımda (P = .0023, tek taraflı) ve genel sağkalımda (P = .0237, tek taraflı) anlamlı bir uzama gözlemlenmiştir. Çalışma, ortalama 6,9 yıllık takip süresiyle olgunlaşmıştır. Tedavinin nüks oranı üzerindeki etkisi, tedavi aralığının başlarında en belirgindir. Bu çalışmada tedavinin genel faydası, tümör yükü ve mikroskobik olarak palpe edilemeyen ve palpe edilebilen bölgesel lenf düğümü metastazının varlığı veya yokluğuna göre tabakalandırılarak analiz edilmiştir. IFN alfa-2b ile tedavinin faydası, lenf düğümü pozitif tabakalarda en yüksek olmuştur ve IFN alfa-2b, yüksek riskli rezeke edilmiş melanom hastalarında nükssüz aralığı ve genel sağkalımı uzatır. Bu tedaviden kaynaklanan ortanca hastalıksız sağkalımdaki (1 yıldan 1,7 yıla) ve genel sağkalımdaki (2,8 yıldan 3,8 yıla) artış, IFN ile tedavi sonrası sürekli olarak hastalıksız olan hasta oranında (gözlemle karşılaştırıldığında %26'dan %37'ye) %42'lik bir iyileşme ile ilişkilidir. IFN alfa-2b, randomize kontrollü bir çalışmada yüksek riskli melanom hastalarında nükssüz ve genel sağkalımda önemli bir fayda gösteren ilk ajandır. (3)

E1690 çalışmasında ise ; Yüksek riskli (evre IIB ve III) melanomda 1 yıl boyunca yüksek doz IFN al-

[1] Dr., Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD., ayvazemelll@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-3308-7918

DOI: 10.37609/akya.4435.c21754

melerine dahil etmesi önem taşır. Erken psikiyatrik yönlendirme önemlidir ve IFN ile ilişkili ruh hali bozuklukları genellikle endojen depresyon tedavisinde kullanılan yöntemlerle yönetilebilir. Özellikle hastalar önemli doz azaltımı veya tedavi araları yaşadıktan sonra, IFN kullanan hastalarda mani gelişimi de göz önünde bulundurulmalıdır.

Klinisyenler genellikle, geçmişte depresyon geçirmiş veya ailesinde duygu durum bozuklukları öyküsü bulunan hastalarda IFN kullanımını yasaklama eğilimindedir. Bu risk faktörlerinden herhangi birine sahip olan hastaların, kanser hastalarının değerlendirilmesi ve yönetimi konusunda bilgili ve tercihen IFN ile ilişkili duygu durum bozukluklarının tedavisinde deneyimli bir psikiyatrist tarafından tedavi öncesinde değerlendirilmesini öneriyoruz. Bu hastalara tedavi reddedilmemeli, ancak depresyon belirtileri açısından dikkatle izlenmeli ve her ziyarette sistem incelemesinin bir parçası olarak duygu durumları hakkında sorular sorulmalıdır.(17)

Evre III melanom için yüksek doz intravenöz IFN alan hastalarda, III. derece transaminaz yüksekliği açısından karaciğer fonksiyon testleri (KFT) en az haftada bir kez alınmalıdır. KFT'ler I. derece toksisiteye düşene kadar tedaviyi durdurmak ve %30-50 doz azaltımıyla yeniden başlamak standart bir yaklaşımdır. Tedavinin kararlı bir seviyesine ulaşıldığında, KFT'ler oldukça stabildir ve karaciğer fonksiyonunun değerlendirilmesi aylık veya iki aylık kan alımlarına kadar azaltılabilir.(18)

Yüksek doz intravenöz IFN alan hastalarda, evre III nötropeniyi değerlendirmek için haftalık kan örnekleri alınmalıdır. Doz azaltma algoritmaları hepatotoksisite için kullanılanlarla aynıdır. Subkutan IFN rejimleri alan hastalarda, stabil bir tedavi durumu sağlandıktan sonra, nötrofil sayıları oldukça stabildir, ancak bazı hastalarda daha da düşebilir. Genel olarak, stabil dozlama sağlandıktan sonra kan örnekleri aylık veya hatta iki aylık bir programa düşürülebilir.

İnterferon (IFN) tedavisi gören hastaların yönetiminde hipotiroidizmin varlığının tanınması önemlidir. Başlangıçta aylık TSH ölçümleri yapılmalı ve ardışık üç değer stabil ve normal aralıkta ise, iki ayda bir veya üç ayda bir değerlendirmeler yeterli olabilir.(19)

KAYNAKLAR

1. Schneider FJ. Das Interferon-System. Eine Ubersicht über biologische Grundlagen und klinische Anwendungen [The interferon system. A review of biological principles and clinical uses]. Z Gesamte Inn Med. 1986 Nov 15;41(22):613-8. German. PMID: 2436387.
2. Billiau A. Les interférons : physiologie, pharmacologie et perspectives pharmacothérapeutiques [Interferons: physiology, pharmacology and pharmacotherapeutic perspectives]. J Pharmacol. 1983;14 Suppl 3:105-16. French. PMID: 6200731.
3. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon Alfa-2b Adjuvant Therapy of High-Risk Resected Cutaneous Melanoma: The Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. J Clin Oncol. 2023 Jan 20;41(3):425-435. doi: 10.1200/JCO.22.02264. PMID: 36649675.
4. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, Richards J, Flaherty LE, Ernstoff MS, Smith TJ, Rao U, Steele M, Blum RH. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. J Clin Oncol. 2000 Jun;18(12):2444-58. doi: 10.1200/JCO.2000.18.12.2444. PMID: 10856105.
5. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sosman JA, Sondak VK, Agarwala SS, Ernstoff MS, Rao U. High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of intergroup trial E1694/S9512/C509801. J Clin Oncol. 2001 May 1;19(9):2370-80. doi: 10.1200/JCO.2001.19.9.2370. PMID: 11331315.
6. Eggermont AM, Suciu S, MacKie R, Ruka W, Testori A, Kruit W, Punt CJ, Delauney M, Sales F, Groenewegen G, Ruiter DJ, Jagiello I, Stoitchkov K, Keilholz U, Lienard D; EORTC Melanoma Group. Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon alfa 2b versus observation in patients with stage IIb/III melanoma (EORTC 18952): randomised controlled trial. Lancet. 2005 Oct 1;366(9492):1189-96. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67482-X. PMID: 16198768.
7. Eggermont AM, Suciu S, Santinami M, Testori A, Kruit WH, Marsden J, Punt CJ, Salès F, Gore M, MacKie R, Kusic Z, Dummer R, Hauschild A, Musat E, Spatz A, Keilholz U; EORTC Melanoma Group. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. Lancet. 2008 Jul 12;372(9633):117-126. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61033-8. PMID: 18620949.
8. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Lancet. 1999 Jan 2;353(9146):14-7. PMID: 10023944.
9. De Mulder PH, Oosterhof G, Bouffioux C, van Oosterom AT, Vermeylen K, Sylvester R. EORTC (30885) randomised phase III study with recombinant interferon alpha and recombinant interferon alpha and gamma in patients with advanced renal cell carcinoma. The EORTC Genitourinary Group. Br J Cancer. 1995 Feb;71(2):371-5. doi: 10.1038/bjc.1995.75. PMID: 7841054; PMCID: PMC2033601.
10. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R; European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. Lancet. 2001 Sep 22;358(9286):966-70. doi: 10.1016/s0140-6736(01)06103-7. PMID: 11583750.

11. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, Bearman SI, Roy V, McGrath PC, Caton JR Jr, Munshi N, Crawford ED. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. N Engl J Med. 2001 Dec 6;345(23):1655-9. doi: 10.1056/NEJMoa003013. PMID: 11759643.
12. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Kim ST, Chen I, Bycott PW, Baum CM, Figlin RA. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007 Jan 11;356(2):115-24. doi: 10.1056/NEJMoa065044. PMID: 17215529.
13. Borden EC, Parkinson D. A perspective on the clinical effectiveness and tolerance of interferon-alpha. Semin Oncol. 1998 Feb;25(1 Suppl 1):3-8. PMID: 9482534.
14. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. J Clin Oncol. 1996 Jan;14(1):7-17. doi: 10.1200/JCO.1996.14.1.7. PMID: 8558223.
15. Weiss K. Safety profile of interferon-alpha therapy. Semin Oncol. 1998 Feb;25(1 Suppl 1):9-13. PMID: 9482535.
16. Dalakas MC, Mock V, Hawkins MJ. Fatigue: definitions, mechanisms, and paradigms for study. Semin Oncol. 1998 Feb;25(1 Suppl 1):48-53. PMID: 9482540.
17. Greenberg DB, Jonasch E, Gadd MA, Ryan BF, Everett JR, Sober AJ, Mihm MA, Tanabe KK, Ott M, Haluska FG. Adjuvant therapy of melanoma with interferon-alpha-2b is associated with mania and bipolar syndromes. Cancer. 2000 Jul 15;89(2):356-62. PMID: 10918166.
18. E Jonasch, UN Kumar, GP Linette, FS Hodi, RJ Soiffer, BF Ryan, AJ Sober, MC Mihm. Cancer journal (Sudbury, Mass.), 2000•europepmc.org
19. Eric Jonasch, Frank G. Haluska, Onkolojik Uygulamada İnterferon: İnterferon Biyolojisi, Klinik Uygulamaları ve Toksisitelerinin Gözden Geçirilmesi, The Oncologist , Cilt 6, Sayı 1, Şubat 2001, Sayfalar 34–55, https://doi.org/10.1634/theoncologist.6-1-34

İNTERLÖKİNLER

Serdar YILMAZ [1]

GİRİŞ

İnterlökinler (IL), hematopoietik hücreler arasındaki iletişimi sağlayan, immün hücre proliferasyonu, farklılaşması ve aktivasyonunu düzenleyen glikoprotein yapılı sitokinlerdir (1). Kanser immünoterapisinin tarihinde öncü bir role sahip olan interlökinler, özellikle rekombinant DNA teknolojisinin gelişmesiyle klinik kullanıma girmiştir (2). Başta IL-2 olmak üzere, bu ajanların potansiyeli, immün sistemin adaptif kollarını doğrudan uyararak veya baskılayarak antikanser etki göstermelerine dayanır. Bu bölüm, onkolojide kullanılan interlökinlerin moleküler biyolojisini, klinik etkinlik verilerini ve pratik yönetim ilkelerini güncel literatür ışığında derlemeyi amaçlamaktadır.

ETKİ MEKANİZMALARI

İnterlökinler, hücre yüzeyindeki spesifik, yüksek afiniteli reseptörlere bağlanarak, başlıca JAK-STAT (Janus Kinaz - Signal Transducer and Activator of Transcription) olmak üzere çeşitli intraselüler sinyal yolağını aktive eder ve gen transkripsiyonunda değişikliklere yol açar (3). İnterlökin ailesi sınıflaması Tablo-1'de gösterilmiştir.

Antitümör İmmün Yanıtı Güçlendiren İnterlökinler

İnterlökin-2 (IL-2): "T hücre büyüme faktörü" olarak bilinir. CD25 (IL-2Rα), CD122 (IL2Rβ) ve CD132 (γc) zincirlerinden oluşan yüksek afiniteli reseptörüne bağlanır. Etkileri paradoksaldır: bir yandan CD8+ sitotoksik T lenfosit ve NK hücrelerinin klonal proliferasyonunu, sitotoksik fonksiyonunu ve IFN-γ salınımını teşvik ederek güçlü bir antikanser yanıt oluşturur (4). Diğer yandan, düzenleyici T hücrelerinin (Treg) hayatta kalmasını ve immün baskılayıcı fonksiyonunu destekler, bu da istenmeyen bir etkidir (5). · İnterlökin-15 (IL-15): IL-2 ile ortak β ve γc reseptör zincirlerini paylaşır, ancak özel bir α zinciri (IL-15Rα) üzerinden etki eder. En önemli özelliği, CD8+ bellek T hücrelerinin ve NK hücrelerinin homeostazını sağlaması ve bu hücre popülasyonlarını genişletmesidir. Kritik olarak, Treg'leri önemli ölçüde uyarmaz, bu da onu IL-2'ye göre teorik olarak daha avantajlı kılar (6). İnterlökin-12 (IL-12): Heterodimerik (p35/p40) bir yapıya sahiptir. Antijen sunan hücreler tarafından üretilir ve NK ile T hücreleri üzerindeki reseptörlerine bağlanarak güçlü bir IFN-γ üretimini tetikler. Bu da hücresel immün yanıtın Th1 yönde polarizasyonunu, sitotoksik aktivitenin artmasını ve tümör anjiyogenezinin inhibisyonunu sağlar (7). İnterlökin-18 (IL-18): IL-1 ailesindendir. IL-12 ile sinerjistik çalışarak IFN-γ üretimini daha da güçlendirir ve Fas ligand aracılı apoptozu indükleyebilir (8).

İmmün Yanıtı Modüle Eden veya Baskılayan İnterlökinler

İnterlökin-10 (IL-10): Genellikle immünosupresif bir sitokin olarak bilinir. Makrofaj ve dendritik hücrelerin MHC sınıf II ve kostimülatuar molekül ekspresyonunu baskılar, böylece T hücre aktivasyonunu inhibe

[1] Uzm. Dr., Adana Şehir Hastanesi Tıbbı Onkoloji Kliniği, ssrdrylmz@hotmail.com, Orcid, 0009-0003-8984-9747

DOI: 10.37609/akya.4435.c21755

kombinasyon halinde, kanser tedavisi armamentaryumunda yeniden önemli bir konum kazanma potansiyeline sahiptir. Pratikte başarı, titiz hasta seçimi, yakın monitörizasyon ve yan etkilerin agresif yönetimi ile mümkündür.

KAYNAKLAR

1. Boyman, O., & Sprent, J. (2012). The role of interleukin-2 during homeostasis and activation of the immune system. Nature Reviews Immunology, 12(3), 180-190.
2. Rosenberg, S. A. (2014). IL-2: The First Effective Immunotherapy for Human Cancer. The Journal of Immunology, 192(12), 5451-5458.
3. O'Shea, J. J., & Plenge, R. (2012). JAK and STAT signaling molecules in immunoregulation and immune-mediated disease. Immunity, 36(4), 542-550.
4. Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2018). Cellular and Molecular Immunology (9th ed.). Elsevier.
5. Sakaguchi, S., Yamaguchi, T., Nomura, T., & Ono, M. (2008). Regulatory T cells and immune tolerance. Cell, 133(5), 775-787.
6. Waldmann, T. A. (2015). The shared and contrasting roles of IL2 and IL15 in the life and death of normal and neoplastic lymphocytes: implications for cancer therapy. Cancer Immunology Research, 3(3), 219-227.
7. Del Vecchio, M., Bajetta, E., Canova, S., et al. (2007). Interleukin-12: biological properties and clinical application. Clinical Cancer Research, 13(16), 4677-4685.
8. Okamura, H., Tsutsi, H., Komatsu, T., et al. (1995). Cloning of a new cytokine that induces IFN-gamma production by T cells. Nature, 378(6552), 88-91.
9. Oft, M. (2014). IL-10: master switch from tumor-promoting inflammation to antitumor immunity. Cancer Immunology Research, 2(3), 194-199.
10. Le, R. Q., Li, L., Yuan, W., et al. (2018). FDA Approval Summary: Tocilizumab for Treatment of Chimeric Antigen Receptor T Cell-Induced Severe or Life-Threatening Cytokine Release Syndrome. The Oncologist, 23(8), 943-947.
11. Fyfe, G., Fisher, R. I., Rosenberg, S. A., et al. (1995). Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. Journal of Clinical Oncology, 13(3), 688-696.
12. Klapper, J. A., Downey, S. G., Smith, F. O., et al. (2008). High-dose interleukin-2 for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a retrospective analysis of response and survival in patients treated in the surgery branch at the National Cancer Institute between 1986 and 2006. Cancer, 113(2), 293-301.
13. Atkins, M. B., Lotze, M. T., Dutcher, J. P., et al. (1999). High-dose recombinant interleukin-2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. Journal of Clinical Oncology, 17(7), 2105-2116.
14. Yang, J. C., Sherry, R. M., Steinberg, S. M., et al. (2003). Randomized study of highdose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. Journal of Clinical Oncology, 21(16), 3127-3132.
15. Diab, A., Tykodi, S. S., Daniels, G. A., et al. (2020). Bempegaldesleukin plus nivolumab in first-line advanced melanoma: phase III PIVOT IO 001 study design. Future Oncology, 16(26), 1975-1984.
16. ClinicalTrials.gov. (2023). Study of Bempegaldesleukin (NKTR-214) in Combination With Nivolumab Versus Nivolumab in Participants With Previously Untreated Inoperable or Metastatic Melanoma (PIVOT IO-001). Identifier: NCT03635983.
17. Chamie, K., Chang, S. S., Kramolowsky, E., et al. (2022). IL-15 Superagonist NAI in BCG-unresponsive Non-Muscle-invasive Bladder Cancer. The New England Journal of Medicine, 387(24), 2207-2218.
18. Prieto, P. A., Yang, J. C., Sherry, R. M., et al. (2012). CTLA-4 blockade with ipilimumab: long-term follow-up of 177 patients with metastatic melanoma. Clinical Cancer Research, 18(7), 2039-2047.
19. Algazi, A. P., Twitty, C. G., Tsai, K. K., et al. (2020). Phase II Trial of IL-12 Plasmid Transfection and PD-1 Blockade in Immunologically Quiescent Melanoma. Clinical Cancer Research, 26(12), 2827-2837.
20. Vial, T., & Descotes, J. (1995). Clinical toxicity of interleukin-2. Drug Safety, 13(4),218-239.
21. Lee, D. W., Santomasso, B. D., Locke, F. L., et al. (2019). ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 25(4), 625-638.
22. Neelapu, S. S., Tummala, S., Kebriaei, P., et al. (2018). Chimeric antigen receptor Tcell therapy - assessment and management of toxicities. Nature Reviews Clinical Oncology, 15(1), 47-62.
23. Klein, C., Waldhauer, I., Nicolini, V. G., et al. (2017). Cergutuzumab amunaleukin (CEA-IL2v), a CEA-targeted IL-2 variant-based immunocytokine for combination cancer immunotherapy: Overcoming limitations of aldeseleukin and conventional IL-2-based immunocytokines. Oncoimmunology, 6(3), e1277306.
24. Shusterman, S., London, W. B., Gillies, S. D., et al. (2010). Antitumor activity of hu14.18-IL2 in patients with relapsed/refractory neuroblastoma: a Children's Oncology Group (COG) phase II study. Journal of Clinical Oncology, 28(33), 4969-4975.
25. Sharon, E., & Streicher, H. (2019). Managing toxicities of high-dose interleukin-2. Oncology, 33(3), 121-126.
26. Waldmann, T. A. (2018). Cytokines in Cancer Immunotherapy. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 10(12), a028472.

EVEROLİMUS

Halil İbrahim ONMAZ [1]

EVEROLİMUS

Sirolimus (rapamisin) ilk olarak 1970'lerin başında Streptomyceshygroscopicus tarafından üretilen antifungal bir metabolit olarak keşfedilmiştir. Bu bakteriyel makrolid daha sonra böbrek nakli hastaları için tercih edilen immünosupresan haline gelmiştir(1).

Everolimus , rapamisinin yarı sentetik bir analoğu olan ve antitümör ajan olarak geliştirilmiş seçici bir mTOR inhibitörüdür. Hücre içerisinde FKBP-12'ye bağlanarak mTOR kompleks-1 (mTORC1) aktivitesini dolaylı yoldan inhibe eder; farmakolojik olarak doğrudan mTOR kinaz inhibitörü değildir(2–4). mTORC1, PI3K/AKT yolunun aşağı akımında yer alır ve kap-bağımlı protein translasyonu, hücre döngüsü ilerlemesi, metabolizma ve hücresel sağkalımın düzenlenmesinde merkezi rol oynar(3,5) . Özellikle ribozomal S6 kinaz-1 (S6K1) ve 4E-BP1 üzerinden Siklin D1, c-MYC ve HIF-1α gibi hücre proliferasyonu ve anjiyogenez ile ilişkili proteinlerin translasyonunu kontrol eder(6,7). Hipoksi gibi stres koşullarında mTORC1, hücre büyümesi için kritik bir kontrol noktası görevi görerek tümör hücre adaptasyonunu düzenler(5,8).

Preklinik çalışmalarda everolimus, çok sayıda insan tümör hücre hattında sub-nanomolar konsantrasyonlarda proliferasyonu inhibe etmiş, endotel hücre büyümesini baskılamış ve HIF-1α ile VEGF ekspresyonunu azaltmıştır (9,10). İn vivo ksenogreft modellerinde, tümör hücrelerinin in vitro duyarlılığından bağımsız olarak tümör büyümesini geciktirdiği ve bu etkinin büyük ölçüde anti-anjiyojenik mekanizmalara bağlı olduğu gösterilmiştir(11). Bununla birlikte, mTORC1 inhibisyonu sonrası geri besleme mekanizmalarıyla AKT aktivasyonunun artabilmesi ve bazı tümör modellerinde VEGF düzeylerinin yükselmesi, rapaloglara karşı primer veya kazanılmış direnç gelişiminin biyolojik temelini oluşturabilir (12–14). Hayvan modellerinde iyi tolere edilen doz aralığında anlamlı tümör kontrolü sağlaması, everolimusun klinik geliştirme sürecine taşınmasını destekleyen temel preklinik kanıtları oluşturmuştur(11,15).

Everolimusun biyoyararlanımı sirolimusa göre daha yüksek ve yarılanma ömrü daha kısadır. Öncelikle sitokrom P450 enzimleri tarafından 46-hidroksi, 24-hidroksi ve 25-hidroksi everolimus gibi ana metabolitlere metabolize edilir. Doruk ilaç seviyeleri oral alımdan sonraki 1-2 saat içindedir. Yağ içeriği yüksek gıdalar oral biyoyararlanımı %20'ye kadar azaltır. Eliminasyon esas olarak hepatiktir ve feçesle atılır. Orta derecede karaciğer bozukluğu (Child-Pugh sınıf B) olan hastalarda dikkatli kullanılmalı ve günlük doz 5 mg'a düşürülmelidir. Ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (Child-Pugh sınıf C) bu ilacın kullanımı kontrendikedir (16).

Kanser tedavisinde moleküler biyolojideki ilerlemeler, hücre içi sinyal yolaklarının daha iyi anlaşılmasını sağlamış ve bu yolakları hedefleyen tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak tanımıştır. Bu bağlamda, hücre büyümesi, protein sentezi, metabolizma ve anjiyogenez üzerinde merkezi düzenleyici role sahip olan mammalian target of rapamycin

[1] Uzm. Dr., Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, ayvazemelll@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-3308-7918

DOI: 10.37609/akya.4435.c21756

nefes darlığı olabilir, bu durumda semptomlar düzelene kadar ara verilir, gerektiğinde düşük doz steroid tedavisi başlanabilir. Hastada günlük yaşamı kısıtlayan ciddi nefes darlığı, öksürük var ise 3.derece pnömonit düşünüp ilacı tamamen kesmek ve yüksek doz kortikosteroid başlanması gerekir. 4.derece pnömonit vakalarında hayatı tehdit eden derecede dispne, solunum yetmezliği gelişmiştir, hastaneye yatış düşünülmeli ve yüksek doz kortikosteroid başlanmalıdır.(43).

RECORD-1 çalışmasında everolimus ile tedavi alan ve 2. derece toksisite gelişen hastaların %50'sinden fazlasında kortikosteroid tedavisine başlanmış ve vakaların çoğunda klinik durumda iyileşme görülmüş, toksisite 3. dereceye yükselmemiştir. 3. derece toksisite görülen 10 vakanın yarısından fazlasında steroid tedavisi uygulanmış, altı vakada everolimus dozunun azaltılmasından sonra tam iyileşme sağlanmış, bir vakada kalıcı pnömoni ve iki vakada toksisiteye bağlı ölüm meydana gelmiştir. (39). Everolimus tedavisi alan her hasta pulmoner toksisite yönünden yakın takip edilmelidir.

Metabolik ve Renal Yan Etkiler

Everolimus tedavisi alan hastalar tedavi öncesi ve sırasında açlık kan şekeri ve lipid profili düzenli olarak izlenmelidir. Hafif–orta düzey bozukluklarda diyet ve yaşam tarzı düzenlemeleri yeterli olabilirken, gerekli durumlarda antidiabetik ajanlar veya statin tedavisi eklenebilir. Çoğu olguda doz modifikasyonu gerekmez.Diyabet hastalık öyküsü bulunanlarda yakın kan şekeri takibi önerilir. Hastalarda serum kreatininde artış izlenebilir. Proteinüri, glomerulonefrit nadir de olsa gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Periferik ödem konusunda da dikkatli olunmalı, aşırı tuz alımı konusunda hastalar uyarılmalıdır.(44)

Hematolojik Yan Etkiler

Everolimus kullanan hastalarda anemi, trombositopeni, lokopeni, lenfopeni izlenebilmektedir. Hematolojik yan etkiler daha çok tedavi başlangıcından 2 hafta sonrasında görülebilmekte, yeni ilaç başlanan hastalara bu dönemde kontrol yapılması hematolojik yan etkilerin kontrolünde faydalı olabilmektedir. Eş zamanlı hastalıklar, sekonder malignite göz önünde bulundurulmalı, hastalar demir, B12, folik asit eksiklikleri replasmanı düşünülebilir.(33)

Tromboz

Hastalar, özellikle meme kanseri olup tamoksifenle everolimus birlikte kullanan hastalar tromboz için uyarılmalıdır. Alt ekstremitelerde ani başlayan şişlik, nefes darlığı gibi semptomlar varlığında tromobz ve pulmoner emboli akılda tutulmalı ve gerekli tetkiklere hastalar yönlendirilmelidir.(37)

Enfeksiyonlar

Enfeksiyon gelişen hastalarda everolimus tedavisine ara verilmesi veya tedavinin sonlandırılması değerlendirilmelidir. Özellikle invaziv sistemik fungal enfeksiyon saptanan olgularda everolimus tedavisinin kalıcı olarak kesilmesi önerilmektedir (38)

KAYNAKLAR

1. Sehgal SN, Molnar-Kimber K, Ocain TD, et al. Rapamycin: a novel immuno-suppressive macrolide. Med Res Rev 1994;14:1–14
2. Houghton PJ. Everolimus. Clin Cancer Res. 2010;16(5):1368–1372.
3. Saxton RA, Sabatini DM. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease. Cell. 2017;168:960–976.
4. Hudes G, et al. Targeting mTOR in cancer therapy. Clin Cancer Res. 2009;15:290–295.
5. Wullschleger S, Loewith R, Hall MN. TOR signaling in growth and metabolism. Cell. 2006;124:471–484.
6. Hay N, Sonenberg N. Upstream and downstream of mTOR. Genes Dev. 2004;18:1926–1945.
7. Gingras AC, et al. Regulation of translation initiation by FRAP/mTOR. Genes Dev. 2001;15:807–826.
8. Brugarolas J, et al. Regulation of mTOR function in response to hypoxia. Cell. 2004;119:69–82.
9. Del Bufalo D, et al. Antiangiogenic potential of rapamycin analogs. Clin Cancer Res. 2006;12:673–681.
10. Hudson CC, et al. Regulation of hypoxia-inducible factor by mTOR. Mol Cell Biol. 2002;22:7004–7014.
11. O'Reilly T, et al. In vivo activity of RAD-001. Cancer Res. 2006;66:1500–1508.
12. O'Reilly KE, et al. mTOR inhibition activates upstream receptor tyrosine kinase signaling. Cancer Res. 2006;66:1500–1508.
13. Carracedo A, Pandolfi PP. The PTEN–PI3K pathway. Oncogene. 2008;27:5527–5541.
14. Zhong H, et al. Overexpression of hypoxia-inducible factor 1α in cancer. Cancer Res. 1999;59:5830–5835.
15. Boulay A, et al. Antitumor efficacy of everolimus. Mol Cancer Ther. 2004;3:1013–1021.
16. Hudes G, et al. Targeting mTOR in cancer therapy. Clin Cancer Res. 2009;15:290–295.
17. Baselga J, Campone M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor–positive advanced breast cancer. N Engl J Med. 2012;366:520–529.
18. Yao JC, Shah MH, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med. 2011;364:514–523.
19. Yao JC, Fazio N, et al. Everolimus in nonfunctional neuroendocrine tumors of lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4). Lancet. 2016;387:968–977.

20. Motzer RJ, Escudier B et al. Everolimus for advanced renal cell carcinoma. Lancet. 2008;372:449–456.
21. Kirchner GI, Meier-Wiedenbach I, Manns MP. Clinical pharmacokinetics of everolimus. Clin Pharmacokinet 2004;43:83–95
22. Stephen R.D. Johnston; New Strategies in Estrogen Receptor–Positive Breast Cancer. Clin Cancer Res 1 April 2010; 16 (7): 1979–1987. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-1823
23. Clinical Efforts to Combine Endocrine Agents with Targeted Therapies against Epidermal Growth Factor Receptor/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 and Mammalian Target of Rapamycin in Breast Cancer
24. Cross-Talk between Estrogen Receptor and Growth Factor Pathways as a Molecular Target for Overcoming Endocrine Resistance
25. Yao JC, Fazio N, et al. Everolimus in nonfunctional neuroendocrine tumors of lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4). Lancet. 2016;387:968–977.
26. Motzer RJ, Escudier B, et al. for the RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. Lancet. 2008;372:449–56. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61039-9.
27. Motzer RJ, Escudier B, et al. Nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: Updated results with long-term follow-up of the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 025 trial. Cancer. 2020;126(18):4156-4167. doi:10.1002/cncr.33033
28. Choueiri, Toni K et al. "Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial." The Lancet. Oncology vol. 17,7 (2016): 917-927. doi:10.1016/S1470-2045(16)30107-3
29. Rugo HS, Seneviratne L, et al. Prevention of everolimus-related stomatitis in women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer using dexamethasone mouthwash (SWIISH): a single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol ;18(4):654-662
30. Nicolatou-Galitis O, Nikolaidi A, et al. Oral ulcers in patients with advanced breast cancer receiving everolimus: a case series report on clinical presentation and management. Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2013;116(2):e110-e116
31. Divers J, O'Shaughnessy J. Stomatitis associated with use of mTOR inhibitors: implications for patients with invasive breast cancer. Clin J Oncol Nurs 2015;19(5):468-474
32. Pilotte AP, Hohos MB, et al. Managing stomatitis in patients treated with mammalian target of rapamycin inhibitors. Clin J Oncol Nurs 2011;15(5):E83-E89
33. Chen A, Chen L, Al-Qaisi A, et al. Everolimus-induced hematologic changes in patients with metastatic breast cancer. Clin Breast Cancer. 2015;15(1):48-53. doi:10.1016/j.clbc.2014.07.002
34. Arena C, Bizzoca ME, et al. Everolimus therapy and side-effects: a systematic review and meta-analysis. Int J Oncol. 2021;59(1):54. doi:10.3892/ijo.2021.5234
35. Chan S, Francis LP, et al. Everolimus-induced tubular toxicity in non-renal cancer. Intern Med J. 2016;46(12):1454-1455. doi:10.1111/imj.13284
36. Land JD, Chen AH, et al Proteinuria with first-line therapy of metastatic renal cell cancer. J Oncol Pharm Pract. 2016;22(2):235-241. doi:10.1177/1078155214563153
37. Bachelot T, Bourgier C, Cropet C, et al. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study. *J Clin Oncol*. 2012;30(22):2718-2724. doi:10.1200/JCO.2011.39.0708
38. Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. AFINITOR® product monograph. Dorval, Quebec; 11 December 2009
39. Junpaparp P, Sharma B, Samiappan A et al. Everolimus-induced severe pulmonary toxicity with diffuse alveolar hemorrhage. Ann Am Thorac Soc 2013;10:727–9
40. Rugo HS, Beck JT, Glaspy JA, et al: Prevention of everolimus/exemestane stomatitis in postmenopausal women with hormone receptor-positive metastatic breast cancer using a dexamethasone-based mouthwash: Results of the SWISH trial. 2016 Palliative Care Symposium. Abstract 189. Presented September 10, 2016.
41. Rugo HS, Pritchard KI, Gnant M, et al: Incidence and time course of everolimus-related adverse events in postmenopausal women with hormone receptor-positive advanced breast cancer: Insights from BOLERO-2. Ann Oncol 25:808-815, 2014.
42. Iacovelli, R., Palazzo, A., Mezi, S., et all.(2012). Incidence and risk of pulmonary toxicity in patients treated with mTOR inhibitors for malignancy. A meta-analysis of published trials. *Acta Oncologica*, *51*(7), 873–879.
43. Cukurova Med J 2016;41(Suppl 1):21-24
44. Gago LG, Jarrín DA, Magariños CR, et al. Edema Associated With Everolimus de Novo. *Transplant Proc*. 2021;53(9):2681-2684. doi:10.1016/j.transproceed.2021.07.053

SİROLİMUS

Nilay ŞENGÜL [1]

GİRİŞ

Sirolimus, ilk olarak Streptomyces hygroscopicus adlı bakteriden elde edilmiş bir makrolid bileşiktir. "Rapamisin" adıyla da bilinir. Başlangıçta antifungal özellikleri nedeniyle araştırılmış, daha sonra bağışıklık sistemi ve hücre büyümesi üzerindeki güçlü etkileri nedeniyle tıpta önemli bir ilaç haline gelmiştir. (1)

Temel özellikleri

- İlaç sınıfı: İmmünsüpresan (bağışıklık baskılayıcı)
- Diğer adı: Rapamisin
- Keşif yeri: Paskalya Adası (Rapa Nui) toprak örnekleri
- Temel hedefi: mTOR (mammalian Target Of Rapamycin) adlı hücresel sinyal yolu

mTOR yolu; hücre büyümesi, protein sentezi, metabolizma ve hücre çoğalmasını düzenleyen merkezi bir mekanizmadır. (1,2) Sirolimus hücre içinde FKBP12 adlı proteine bağlanır ve ardından mTOR kompleksini inhibe eder. Bunun sonucu olarak:

- T-lenfosit aktivasyonu azalır
- Hücre çoğalması baskılanır
- İmmün yanıt zayıflar
- Bazı tümör hücrelerinin büyümesi yavaşlayabilir. (2)

Tıbbi kullanım alanları

1. Organ nakli

En yaygın kullanım alanlarından biridir. Özellikle: böbrek nakli, karaciğer ve kalp nakli

Nakledilen organın reddedilmesini önlemek için kullanılır.

2. Stent kaplamaları

Bazı koroner stentlerde damar içi hücre çoğalmasını azaltmak için sirolimus kaplaması bulunur. Böylece damar yeniden daralma riski azalır.

3. Nadir hastalıklar

Özellikle lenfanjiyoleiomyomatozis (LAM) ve tüberöz skleroz kompleksi ilişkili bazı tümörler gibi mTOR yolunun aşırı aktif olduğu durumlarda kullanılabilir.

4. Araştırma alanları

Sirolimus şu konularda yoğun araştırılmaktadır:

- Yaşlanma biyolojisi
- Kanser tedavileri
- Otofaji
- Metabolik hastalıklar
- Nörodejeneratif hastalıklar

Farmakolojik Özellikler:

Özellik	Bilgi
Molekül tipi	Makrolid
Uygulama	Genellikle oral
Metabolizma	Karaciğer (CYP3A4)
Yarı ömür	Uzun (yaklaşık 60 saat)
İlaç etkileşimi	Çok sayıda

[1] Uzm. Dr., Memorial Şişli Hastanesi Medikal Onkoloji Kliniği, drnilaysengul@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-4966-3561

DOI: 10.37609/akya.4435.c21757

- CYP3A4 üzerinden metabolize olur.

  Bu nedenle birçok ilaçla etkileşime girer.

  Düzeyi Artıran İlaçlar

  İlaç Etki

  Klaritromisin ↑ sirolimus

  Vorikonazol ↑↑ sirolimus

  Diltiazem ↑ sirolimus

  Düzeyi Azaltan İlaçlar

  İlaç Etki

  Rifampisin ↓ sirolimus

  Karbamazepin ↓

  Fenitoin ↓

  Klinik Yönetim Stratejileri

  Doz Modifikasyonu

  Grade 1–2 toksisite olursa yakın izlem ve doz azaltımı yapılabilir. Grade 3–4 toksisite olursa tedavi kesilmeli ve alternatif ajan düşünülmesi gereklidir.

Multidisipliner Yaklaşım

Başarılı yönetim için transplant cerrahı, nefrolog, enfeksiyon hastalıkları uzmanı ve klinik eczacı birlikte çalışmalıdır. (24)

Sonuç Sirolimus, modern transplantasyon ve hedefe yönelik tedavilerin temel ajanlarından biri haline gelmiştir. Ancak ilacın başarısı dikkatli hasta seçimi, terapötik ilaç monitorizasyonu, erken toksisite tanısı, etkin yan etki yönetimi ile doğrudan ilişkilidir.

Doğru yönetildiğinde sirolimus graft sağkalımını artırabilir, malignite riskini azaltabilir, uzun dönem immünsüpresyon stratejilerinde önemli avantaj sağlayabilir.

Ayrıca metabolik toksisite, yara iyileşme bozukluğu, hematolojik komplikasyonlar yakın takip gerektiren temel klinik sorunlar olmaya devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Sehgal SN. Sirolimus: its discovery, biological properties, and mechanism of action. Transplant Proc. 2003 ;35(3 Suppl):7S-14S. doi: 10.1016/s0041-1345(03)00211-2. PMID: 12742462.
2. Buhaescu I, Izzedine H, Covic A. Sirolimus--challenging current perspectives. Ther Drug Monit. 2006 ;28(5):577-84. doi: 10.1097/01.ftd.0000245377.93401.39. PMID: 17038868.
3. Mahalati K, Kahan BD. Clinical pharmacokinetics of sirolimus. Clin Pharmacokinet. 2001;40(8):573-85. doi: 10.2165/00003088-200140080-00002. PMID: 11523724.
4. Yao JC, Shah MH, Ito T et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors: phase 3 trial (NET). N Engl J Med. 2011;364: 514-523. doı: 10.1056/NEJMoa1009290
5. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. Lancet. 2008 ;372(9637):449-56. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61039-9.
6. Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. Cell. 2012 ;149(2):274-93. doi: 10.1016/j.cell.2012.03.017.
7. Sabatini DM. Twenty-five years of mTOR: Uncovering the link from nutrients to growth. Proc Natl Acad Sci U S A. 2017 ;114(45):11818-11825. doi: 10.1073/pnas.1716173114.
8. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. N Engl J Med. 2004 ;351(26):2715-29. doi: 10.1056/NEJMra033540.
9. Sallam K, Bhumireddy GP, Evuri VD, Abella JP, Haddad F, Valentine HA, Nguyen PK, Pham MX. Sirolimus Adverse Event Profile in a Non-Clinical Trial Cohort of Heart Transplantation Patients. Ann Transplant. 2021 ;26:e923536. doi: 10.12659/AOT.923536.
10. Zeng H. mTOR signaling in immune cells and its implications for cancer immunotherapy. Cancer Lett. 2017 ;408:182-189. doi: 10.1016/j.canlet.2017.08.038.
11. MacDonald AS; RAPAMUNE Global Study Group. A worldwide, phase III, randomized, controlled, safety and efficacy study of a sirolimus/cyclosporine regimen for prevention of acute rejection in recipients of primary mismatched renal allografts. Transplantation. 2001 ;71(2):271-80. doi: 10.1097/00007890-200101270-00019.
12. Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zülke C, et al. Sirolimus Use in Liver Transplant Recipients With Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase 3 Trial. Transplantation. 2016;100(1):116-25. doi: 10.1097/TP.0000000000000965
13. Takahashi K, Serruys PW, Kogame N, et al. Final 3-Year Outcomes of MiStent Biodegradable Polymer Crystalline Sirolimus-Eluting Stent Versus Xience Permanent Polymer Everolimus-Eluting Stent: Insights From the DESSOLVE III All-Comers Randomized Trial. Circ Cardiovasc Interv. 2020 ;13(6):e008737. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008737.
14. Seront E, Van Damme A, Legrand C, et al. Preliminary results of the European multicentric phase III trial regarding sirolimus in slow-flow vascular malformations. JCI Insight. 2023; 8(21):e173095. doi: 10.1172/jci.insight.173095.
15. Sirolimus for Injection (Albumin-bound) Combined With Fulvestrant for HR+/HER2- Advanced/Metastatic Breast Cancer Patients Previously Treated With CDK4/6 Inhibitors. NCT06929325
16. Alayev A, Holz MK. mTOR signaling for biological control and cancer. J Cell Physiol. 2013 ;228(8):1658-64. doi: 10.1002/jcp.24351.

17. Minareci E. Therapeutic Drug Monitoring on the Safety of Sirolimus in Transplant Patients. Eurasian J Med. 2016; 48(3):234. doi: 10.5152/eurasianjmed.2016.0034.
18. Freixo C, Ferreira V, Martins J, et al. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of vascular anomalies: A systematic review. J Vasc Surg. 2020 ;71(1):318-327. doi: 10.1016/j.jvs.2019.06.217.
19. Dropulic LK, Lederman HM. Overview of Infections in the Immunocompromised Host. Microbiol Spectr. 2016;4(4):10.1128/microbiolspec.DMIH2-0026-2016. doi: 10.1128/microbiolspec.DMIH2-0026-2016.
20. Trotter JF. Sirolimus in liver transplantation. Transplant Proc. 2003 ;35(3 Suppl):193S-200S. doi: 10.1016/s0041-1345(03)00234-3.
21. Webster AC, Lee VW, Chapman JR, et al. Target of rapamycin inhibitors (sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression of kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Transplantation. 2006 ;81(9):1234-48. doi: 10.1097/01.tp.0000219703.39149.85.
22. Davaus Gasparetto T, Marchiori E, Menezes P, et al. Pulmonary toxicity associated with sirolimus following kidney transplantation: computed tomography findings. Nefrologia. 2010;30(2):259-60. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2010.Mar.10339.
23. Swarbrick AW, Frederiks AJ, Foster RS. Systematic review of sirolimus in dermatological conditions. Australas J Dermatol. 2021;62(4):461-469. doi: 10.1111/ajd.13671.
24. Kahan BD, Napoli KL, Kelly PA, Podbielski J, Hussein I, Urbauer DL, Katz SH, Van Buren CT. Therapeutic drug monitoring of sirolimus: correlations with efficacy and toxicity. Clin Transplant. 2000 ;14(2):97-109. doi: 10.1034/j.1399-0012.2000.140201.x.

TEMSİROLİMUS

Tuğba KAYA [1]

ETKİ MEKANİZMASI

mTOR (Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi) hücre içinde mTORC1 ve mTORC2 adında iki kompleks halinde bulunan bir protein kinazdır. mTORC1; protein sentezi, hücre büyümesi ve otofajiyi düzenler. mTORC2 ise hücre iskeleti organizasyonu ve metabolizmayı etkiler**.** mTOR inhibe edildiğinde hücre bölünmesi yavaşlar, otofaji artar, metabolik hız değişir(1).

Temsirolimus, mTOR inhibitörü sınıfına ait, antineoplastik etkili bir ajandır. Sirolimus'un (rapamisin) rapalog olarak adlandırılan ester türevidir. İntravenöz yolla uygulanır. Temsirolimus, metabolize olduktan sonra aktif metaboliti olan Sirolimus üzerinden de etkisini sürdürür(2).

Temsirolimus, hücre içinde bağlandığı FKBP-12 (FK506-binding protein 12) aracılığıyla mTORC1'i selektif olarak inhibe eder(2, 3). mTORC1 inhibisyonu ile:

- **Protein sentezi baskılanır**
  - p70S6 kinaz ve 4E-BP1 fosforilasyonunun inhibisyonu yapar ve ribozomal protein sentezi azalır(3).
- **Hücre döngüsü durması (G1 arrest)**
  - Siklin D1 ve diğer G1 regülatörlerinin azalması ile G1/S geçişi baskılanır; bu özellikle siklin D1 aşırı ekspresyonlu Mantle Cell Lenfoma (MCL) 'da biyolojik olarak anlamlıdır(3)
- **Anjiyogenez inhibisyonu**
  - HIF-1α stabilizasyonunun azalması yoluyla VEGF ve diğer pro-anjiojenik faktörlerin ekspresyonu düşer, tümör vaskülarizasyonu azalır(4).
- **Apoptoz ve/veya otokaji indüksiyonu**
  - Pro-survival sinyallerin azalması ve metabolik stres bazı tümör modellerinde apoptoz ve otofaji artar.

Bu mekanizmalar sonucunda Temsirolimus; Renal hücreli karsinomda (RCC) VEGF-yolağı hedefli ajanlardan farklı, mTOR eksenli bir hedefe yönelik tedavi seçeneği olarak konumlanır. MCL' de ise siklin D1 sürücülüğündeki proliferasyonu baskılayan biyolojik bir ajan niteliğindedir(3).

FAZ3 KLİNİK ÇALIŞMALARI

1. ARCC Çalışması (Advanced Renal Cell Carcinoma Trial)

Temsirolimusun klinik geliştirme sürecindeki en kritik çalışma, ileri evre renal hücreli karsinomda yürütülen global, çok merkezli Faz III ARCC çalışmasıdır. Bu çalışma, Temsirolimusun klinik kullanımına temel oluşturan pivotal çalışmadır.

ARCC, açık etiketli, randomize, üç kollu Faz III bir çalışmadır. Çalışmaya daha önce sistemik tedavi almamış ve modifiye Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) kriterlerine göre ≥3 risk faktörüne sahip poor-risk kategorisindeki 626 hasta dahil edilmiş. Hastalar üç kola randomize edilmiştir:

[1] Uzm. Dr., Kartal Dr Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, drtugbakaya2026@gmail.com, ORCID iD: 0009-0008-3569-8142

DOI: 10.37609/akya.4435.c21758

malıdır (Resmi ürün bilgisine göre; bilirubin >1,5×ULN'de kontrendikasyon)(12).

- Böbrek fonksiyon bozukluğunda eşlik eden nefrotoksik ilaçlardan kaçınılması, hidrasyonun sürdürülmesi önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Saxton, R.A. and D.M. Sabatini, *mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease.* Cell, 2017. **168**(6): p. 960-976.
2. Boni, J., et al., *Pharmacokinetic profile of temsirolimus with concomitant administration of cytochrome p450-inducing medications.* J Clin Pharmacol, 2007. **47**(11): p. 1430-9.
3. Wang, Y., et al., *Temsirolimus, an mTOR inhibitor, enhances anti-tumour effects of heat shock protein cancer vaccines.* Br J Cancer, 2011. **104**(4): p. 643-52.
4. Le Tourneau, C., et al., *mTORC1 inhibitors: is temsirolimus in renal cancer telling us how they really work?* British Journal of Cancer, 2008. **99**(8): p. 1197-1203.
5. Hudes, G., et al., *Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma.* N Engl J Med, 2007. **356**(22): p. 2271-81.
6. Rini, B.I., et al., *Randomized phase III trial of temsirolimus and bevacizumab versus interferon alfa and bevacizumab in metastatic renal cell carcinoma: INTORACT trial.* J Clin Oncol, 2014. **32**(8): p. 752-9.
7. Hutson, T.E., et al., *Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma.* J Clin Oncol, 2014. **32**(8): p. 760-7.
8. Hess, G., et al., *Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma.* J Clin Oncol, 2009. **27**(23): p. 3822-9.
9. Gupta, A.A., 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. **25**(7): p. 912-921.
10. Wolff, A.C., et al., *Randomized phase III placebo-controlled trial of letrozole plus oral temsirolimus as first-line endocrine therapy in postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer.* J Clin Oncol, 2013. **31**(2): p. 195-202.
11. Bellmunt, J., et al., *Temsirolimus safety profile and management of toxic effects in patients with advanced renal cell carcinoma and poor prognostic features.* Annals of Oncology, 2008. **19**(8): p. 1387-1392.
12. PFİZER. *PFİSERMEDİCAL TORİSEL*. 2025.
13. *Temsirolimus* in *LiverTox: Clinical and Research Information on DrugInduced Liver Injury [Internet]*. 2020.

ALBUMİN-BAĞLI SİROLİMUS

Ender Eren ÖZÇELİK [1]

1. MOLEKÜL

Memeli rapamisin hedefi (mTOR) sinyal yolağı, hücresel büyüme, metabolizma, proliferasyon ve sağkalımın düzenlenmesinde merkezi bir kavşak noktası olarak görev yapmaktadır (1). Fosfatidilinositol-3-kinaz (PI3K)/AKT/mTOR yolağının disregülasyonu, malignitelerin büyük bir kısmında gözlenen en yaygın patolojik değişikliklerdendir. Bu yolağın aktivasyonu, tümörogenez, anjiyogenez ve metastaz süreçlerini tetikleyerek kanser biyolojisinde kritik bir terapötik hedef haline gelmiştir (2). Bu bağlamda, mTOR inhibitörlerinin geliştirilmesi onkolojide önemli bir dönüm noktası olmuş; ancak bu ajanların klinik başarısı, biyofarmasötik sınırlılıklar ve tümör dokusuna yetersiz ilaç penetrasyonu nedeniyle uzun süre beklenen potansiyelin altında kalmıştır.

Tarihsel olarak, *Streptomyces hygroscopicus* bakterisinden izole edilen ve güçlü bir antifungal/immünsupresif ajan olan sirolimus, mTOR'un ilk ve en iyi tanımlanmış inhibitörüdür (3). Sirolimus, hücre içinde FK506-bağlayıcı protein 12 (FKBP12) ile bir kompleks oluşturarak mTOR Kompleks 1'i inhibe eder. Ancak, sirolimus ve birinci nesil analoglarının (everolimus, temsirolimus) klinik kullanımında, moleküllerin kimyasal yapıları ve farmakokinetik özellikleri nedeniyle çeşitli zorluklarla karşılaşılmıştır. Sirolimus, oldukça hidrofobik bir yapıya sahiptir ve suda çözünürlüğü son derece düşüktür. Bu fizikokimyasal özellik, ilacın sistemik dolaşıma girmesini ve hedef dokuya ulaşmasını zorlaştırmaktadır (4). Geleneksel sirolimus formülasyonları (oral tabletler), değişken biyoyararlanım ve öngörülemeyen farmakokinetik profiller sergileyebilmektedir (5).

Nanopartikül albumin-bağlı (nab) teknolojisi, hidrofobik ilaçların çözünürlüğünü artırmak ve tümör hedeflemesini optimize etmek için insan serum albuminini (HSA) doğal bir taşıyıcı olarak kullanır(6). Bu teknoloji onkolojideki ilk ve en çarpıcı başarısını, metastatik meme kanseri, küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve pankreas adenokarsinomunda standart tedavi haline gelen nab-paklitaksel ile elde etmiştir. Albumin, tümör biyolojisinde benzersiz bir taşıyıcıdır; zira tümör hücreleri, hızlı proliferasyon ve metabolik ihtiyaçlarını karşılamak üzere albumini aktif bir besin kaynağı olarak kullanır ve katabolize ederler.

Albumin-bağlı sirolimus (ABI-009), sirolimusun patentli bir işlemle insan serum albuminine nanopartikül formunda (~100 nm boyutunda) bağlandığı, solvent içermeyen yeni nesil bir mTOR inhibitörüdür(7). Bu formül, sirolimusun intravenöz yolla, toksik çözücülere gerek kalmadan ve daha yüksek dozlarda uygulanabilmesine olanak tanır. Nab-teknolojisi, ilacın farmakokinetik profilini değiştirerek, oral sirolimusa kıyasla belirgin şekilde daha yüksek plazma konsantrasyonları (Cmax) ve daha geniş bir eğri altı alan (AUC) sağlar. Ancak nab-teknolojisinin en kritik avantajı, tümör mikroçevresindeki biyolojik mekanizmaları "Truva atı" benzeri bir stratejiyle kullanmasıdır. Albumin kaplı partiküller, endotel hücrelerindeki gp60 reseptörü (albondin) aracılığıyla transsitoza uğ-

[1] Uzm. Dr., Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD., endereren@uludag.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-1167-7151

DOI: 10.37609/akya.4435.c21759

KAYNAKLAR

1. Saxton RA, Sabatini DM. mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease. Cell. 2017 Mar 9;168(6):960.
2. Janku F, Yap TA, Meric-Bernstam F. Targeting the PI3K pathway in cancer: are we making headway? Nat Rev Clin Oncol. 2018 May 1;15(5):273–91.
3. Sehgal SN. Sirolimus: Its discovery, biological properties, and mechanism of action. Transplant Proc. 2003;35(3 SUPPL.):S7–14.
4. Simamora P, Alvarez JM, Yalkowsky SH. Solubilization of rapamycin. Int J Pharm. 2001 Feb 1;213(1–2):25–9.
5. Kahan BD. Sirolimus: a comprehensive review. Expert Opin Pharmacother. 2001;2(11):1903–17.
6. Desai N. Nanoparticle albumin bound (nab) technology: targeting tumors through the endothelial gp60 receptor and SPARC. Nanomedicine Nanotechnology, Biol Med. 2007 Dec 1;3(4):339.
7. Hou S, Schmid A, N Desai. ABI-009 (nab-Sirolimus) improves tumor accumulation and antitumor activity over oral mTOR inhibitors.Cancer Res, 2019
8. 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. 2009;2(2):59.
9. Laplante M, Sabatini DM. MTOR signaling in growth control and disease. Cell. 2012 Apr 13;149(2):274–93.
10. Zoncu R, Efeyan A, Sabatini DM. mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing. Nat Rev Mol Cell Biol. 2011 Jan;12(1):21–35.
11. Sarbassov DD, Ali SM, Sengupta S, Sheen JH, Hsu PP, Bagley AF, et al. Prolonged Rapamycin Treatment Inhibits mTORC2 Assembly and Akt/PKB. Mol Cell. 2006 Apr 21;22(2):159–68.
12. Wagner AJ, Ravi V, Riedel RF, Ganjoo K, Van Tine BA, Chugh R, et al. nab-Sirolimus for Patients With Malignant Perivascular Epithelioid Cell Tumors. J Clin Oncol. 2021 Nov 20;39(33):3660–70.
13. Gonzalez-Angulo AM, Meric-Bernstam F, Chawla S, Falchook G, Hong D, Akcakanat A, et al. Weekly nab-Rapamycin in patients with advanced nonhematologic malignancies: final results of a phase I trial. Clin Cancer Res. 2013 Oct 1;19(19):5474–84.
14. Iyer G, Kwiatkowski DJ, Ding L, Schmid AN, Navarro WH, Ahnert JR. PRECISION 1: A phase 2, multicenter, open-label basket trial of nab-sirolimus for malignant solid tumors harboring pathogenic inactivating alterations in TSC1 and TSC2. J Clin Oncol. 2024 Feb 1;42(4_suppl):TPS526–TPS526.
15. Kesari S, Juarez T, Carrillo J, Truong J, Nguyen M, Heng A, et al. RBTT-01. A PHASE 2 TRIAL WITH ABI-009 (NAB-SIROLIMUS) AS SINGLE-AGENT AND COMBINATIONS IN RECURRENT HIGH-GRADE GLIOMA (rHGG) AND IN NEWLY DIAGNOSED GLIOBLASTOMA (ndGBM). Neuro Oncol. 2019 Nov 11;21(Suppl 6):vi218.
16. Cramer SL, Reddy AT, Minard CG, Voss S, Fox E, Liu X, et al. A Phase 1 Study of ABI-009 (Nab-sirolimus) in Combination With Temozolomide and Irinotecan in Pediatric Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors, Including CNS Tumors—A Children's Oncology Group Pediatric Early Phase Clinical Trial Network Study ADVL1514. Cancer Med. 2024 Nov 1;13(21):e70376.

OLAPARİB

Hacer Şahika YILDIZ [1]

OLAPARİB

Olaparib; yumurtalık, meme, prostat ve pankreas kanserlerinin tedavisi için FDA onayı alan, oral yolla biyoyararlanımı olan bir florofenil-ftalazin türevi ilaçtır. Olaparib, özellikle en az üç kemoterapi rejimini tamamlamış germline *BRCA* mutasyonlu yumurtalık kanseri hastaları için FDA onayı alan ilk PARP inhibitörüdür (2014)

ETKİ MEKANİZMASI

DNA; genetik bilginin taşıyıcısı olmasına rağmen sınırlı kimyasal kararlılığa sahiptir. DNA sürekli olarak hasara maruz kalır ve bunun sonucunda gelişen DNA'nın hidrolizi, oksidasyonu ve enzimatik olmayan metilasyonu spesifik DNA onarım mekanizmaları tarafından engellenir, genomik bütünlük korunur ve hücrenin hayatta kalması sağlanır (1,2). Eğer DNA tamir süreci efektif bir şekilde tamamlanamazsa DNA kovalent bağlarında ayrışma, spontan mutasyonlar ve karsinogenezis meydana gelir (1).

DNA onarım mekanizmaları; baz eksizyon onarımı (BER), nükleotid eksizyon onarımı (NER), uyumsuzluk onarımı (MMR), homolog rekombinasyon (HR), homolog olmayan uç birleştirme (NHEJ) ve doğrudan onarımı içerir. Tek zincirli kırık (SSB) onarım mekanizmaları BER, NER, MMR yolları iken, çift zincir kırık (DSB) onarım mekanizmaları HR ve NHEJ yollarından oluşur (3)

En sık DNA hasarları arasında tek zincir kırıkları yer alır ve sağlam DNA zinciri baz alınarak BER, NER ve MMR mekanizmalarının kombinasyonu yolu ile onarılır. Tek zincir kırıklarının onarımında en baskın rol aynayan poli-ADP-riboz polimeraz (PARP) olarak adlandırılan enzim ailesini kullanan BER' dir (3) İnsanlarda PARP süper ailesinin 17 üyesinden biri olan PARP-1, hücresel PARP aktivitesinin %90' dan fazlasını oluşturur (3, 4) PARP enzimleri hücre çekirdeğinde bulunur ve DNA hasarı tarafından aktive edilir (5) PARP-1, DNA SSB' lerini tanımlamak için moleküler sensör görevi görür; SSB' ler tarafından homodimer olarak hızlı bir reaksiyonla toplanır ve aktive edilir, poli -(ADP-riboz) (PAR) polimerleri oluşur. PARP' ın temel enzimatik aktivitesi, NAD+'nın parçalanması ve nikotinamidin salınması yoluyla substrat proteine ADP-riboz eklemektir. Bu parilasyon aktivitesi, DNA zincir kırılmaları tarafından aktive edilir ve bu da PAR' ın PARP-1' in kendisine ve diğer DNA onarım enzimlerine eklenmesine yol açar; böylece PARP, SSB' de DNA ligaz III, DNA polimeraz beta ve x ışını çapraz tamamlayıcı gen 1 (XRCC1) gibi diğer DNA onarım enzimlerini toplayan negatif yüklü bir yapı oluşturur ve bunlar topluca baz eksizyon onarımı (BER) çoklu protein kompleksini oluşturur(3) (6)

Çift zincir kırıkları (DSB); iyonlaştırıcı radyasyon ve karboplatin gibi kemoterapötik ajanlar ve bleomisin gibi radyomimetik ilaçlar tarafından oluşturulur. DSB' ler; genetik bozukluklara, muhtemelen kansere yol açan kromozomal inversiyonlara, delesyonlara ve translokasyonlara neden olabilir. DSB' lerin onarımı SSB' lere göre daha zordur, hücre döngüsünün evresi-

[1] Uzm. Dr., Ağrı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, h.sahikayildiz@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-9729-8824

DOI: 10.37609/akya.4435.c21760

Kabızlık için günde iki kez senna veya polietilen glikol içeren ilaçlar, ishal için loperamid semptomatik tedavi olarak önerilebilir, semptomlar düzelmezse tekrar başvurması gerektiği anlatılmalıdır(25).

Cilt toksisiteleri yönetimi; toksisiteler hafif olup, yalnızca %1 veya daha az oranda grade 3 yan etki görülmüştür. Hastalara güneş kremi ve şapka ile güneşten korunmanın önemi konusunda bilgi verilmesi ve PARPi tedavisine başlarken cilt nemlendiricilerinin bolca kullanılması önerilir. Nadir olmakla beraber PARPi' ne karşı alerjik reaksiyon olarak ürtiker bildirilmiştir. Şiddetli vakalarda tedavinin kesilmesini önlemek için desensitizasyon protokolü önerilebilir(25).

Nörolojik yan etkilerin yönetimi; çoğu semptom şiddetli olmadığından yalnızca semptomatik tedaviler iyileşme sağlayabilir. PARPi tedavisine başlamadan önce hastaları bilgilendirmek önemlidir. Semptomatik tedaviye rağmen devam eden semptomu olanlarda doz azaltılması düşünülebilir(25).

Solunum yolu toksisitelerinin yönetimi; hastada yeni veya kötüleşen öksürük, nefes darlığı veya her ikisi birden veya kötüleşen solunum semptomları varsa, ilaç kesilmeli, pulmoner emboli veya pnömoni gibi sebepler dışlanmalıdır. İlaç ilişkili pnömoni düşünülüyorsa kılavuzlara göre steroid, antibiyotikler kullanılmalıdır (25). İlaç ilişkili pnömonit doğrulandıysa ilaç kesilir.

Olaparib 300 mg 12 saat ara ile günde iki kez alınması önerilir. İlk doz azaltmada 250 mg 12 saatte bir, 2. Doz azaltmada 200 mg 12 saatte bir alınır. 3.kez doz azaltmak gerekirse artık ilaç kesilir. Hafif karaciğer yetmezliğinde doz ayarı gerekmez. Orta ve şiddetli yetmezlik vakalarında doz ayarı bilinmiyor. Hafif böbrek yetmezliğinde doz ayarı gerekmez. Orta böbrek yetmezliğinde 200 mg günde iki kez önerilir. Şiddetli böbrek yetmezliği ve son dönem böbrek yetmezliğinde doz ayarı bilinmemektedir (25).

KAYNAKLAR

1. Lindahl, T., *Instability and decay of the primary structure of DNA*. Nature, 1993. **362**(6422): p. 709-15.
2. Fong, P.C., et al., *Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers.* N Engl J Med, 2009. **361**(2): p. 123-34.
3. Davar, D., et al., *Role of PARP inhibitors in cancer biology and therapy.* Curr Med Chem, 2012. **19**(23): p. 3907-21.
4. Chambon, P., J.D. Weill, and P. Mandel, *Nicotinamide mononucleotide activation of new DNA-dependent polyadenylic acid synthesizing nuclear enzyme.* Biochem Biophys Res Commun, 1963. **11**: p. 39-43.
5. Amé, J.C., et al., *PARP-2, A novel mammalian DNA damage-dependent poly(ADP-ribose) polymerase.* J Biol Chem, 1999. **274**(25): p. 17860-8.
6. Zheng, F., et al., *Mechanism and current progress of Poly ADP-ribose polymerase (PARP) inhibitors in the treatment of ovarian cancer.* Biomedicine & Pharmacotherapy, 2020. **123**: p. 109661.
7. Roskoski, R., *Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors approved for the treatment of cancer.* Pharmacological Research, 2025. **222**: p. 108058.
8. Li, S. and W. Topatana, *Development of synthetic lethality in cancer: molecular and cellular classification.* 2020. **5**(1): p. 241.
9. Man, X., et al., *From bench to bedside: Synthetic strategies and clinical application of PARP inhibitors.* Bioorganic Chemistry, 2025. **163**: p. 108761.
10. Moore, K., et al., *Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer.* N Engl J Med, 2018. **379**(26): p. 2495-2505.
11. DiSilvestro, P. and S. Banerjee, *Overall Survival With Maintenance Olaparib at a 7-Year Follow-Up in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer and a BRCA Mutation: The SOLO1/GOG 3004 Trial.* 2023. **41**(3): p. 609-617.
12. Poveda, A., et al., *Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial.* Lancet Oncol, 2021. **22**(5): p. 620-631.
13. Ray-Coquard, I., et al., *Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer.* N Engl J Med, 2019. **381**(25): p. 2416-2428.
14. Ray-Coquard, I., et al., *Olaparib plus bevacizumab first-line maintenance in ovarian cancer: final overall survival results from the PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial.* Ann Oncol, 2023. **34**(8): p. 681-692.
15. Tutt, A.N.J., et al., *Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer.* 2021. **384**(25): p. 2394-2405.
16. Geyer, C.E., Jr., et al., *Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer.* Ann Oncol, 2022. **33**(12): p. 1250-1268.
17. Robson, M., et al., *Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation.* N Engl J Med, 2017. **377**(6): p. 523-533.
18. Golan, T., et al., *Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer.* N Engl J Med, 2019. **381**(4): p. 317-327.
19. de Bono, J., et al., *Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer.* 2020. **382**(22): p. 2091-2102.
20. Hussain, M., et al., *Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer.* 2020. **383**(24): p. 2345-2357.
21. Saad, F., et al., *Olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer (PROpel): final prespecified overall survival results of a randomised, double-blind, phase 3 trial.* Lancet Oncol, 2023. **24**(10): p. 1094-1108.
22. O'Malley, D.M., et al., *PARP Inhibitors in Ovarian Cancer: A Review.* Target Oncol, 2023. **18**(4): p. 471-503.
23. Jin, W., et al., *Olaparib-associated toxicity in cancer patients: a systematic review and meta-analysis.* Eur J Clin Pharmacol, 2025. **81**(1): p. 65-81.

24. Friedlander, M., Y.C. Lee, and W.P. Tew, *Managing Adverse Effects Associated With Poly (ADP-ribose) Polymerase Inhibitors in Ovarian Cancer: A Synthesis of Clinical Trial and Real-World Data.* Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2023. **43**: p. e390876.
25. LaFargue, C.J., et al., *Exploring and comparing adverse events between PARP inhibitors.* Lancet Oncol, 2019. **20**(1): p. e15-e28.
26. Madariaga, A., et al., *Manage wisely: poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor (PARPi) treatment and adverse events.* Int J Gynecol Cancer, 2020. **30**(7): p. 903-915.
27. LYNPARZA® (olaparib) tablets, for oral use - accessdata.fda.gov https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/208558s031lbl.pdf
28. Minton, O., et al., *A systematic review and meta-analysis of the pharmacological treatment of cancer-related fatigue.* J Natl Cancer Inst, 2008. **100**(16): p. 1155-66.

NIRAPARIB

Miray AYDOĞAN [1]

MOLEKÜL-KISA BİLGİ

Niraparib (MK4827), oral yolla kullanabilen bir PARP-1 ve PARP-2 inhibitörüdür (1). Son yıllarda DNA hasar yanıtı ve onarım yolaklarının hedeflenmesi, solid tümörlerin tedavisinde önemli bir araştırma alanı hâline gelmiştir. Özellikle homolog rekombinasyon onarım (HRR) mekanizmasındaki bozuklukların tümör hücrelerini belirli hedefe yönelik tedavilere duyarlı hâle getirdiğinin gösterilmesi, PARP inhibitörlerinin klinik geliştirilmesine zemin hazırlamıştır (2, 3). Bu ajanlar, klasik sitotoksik kemoterapilerden farklı olarak tümör biyolojisine dayalı bir etki göstererek, seçilmiş hasta gruplarında daha belirgin ve sürdürülebilir klinik fayda sağlayabilmektedir (2). Bu bağlamda PARP inhibitörleri, başta jinekolojik maligniteler olmak üzere farklı kanser türlerinde hem idame tedavisi hem de kombinasyon stratejilerinin önemli bir bileşeni olarak değerlendirilmiştir (4).

ETKİ MEKANİZMASI

Poli (ADP-riboz) polimerazlar (PARP'lar), 18 üyeden oluşan bir enzim ailesidir ve genomun stabilitesinin korunmasında kritik bir rol oynarlar (5). Bunlar arasında PARP-1 ve PARP-2, DNA hasar onarımına katkılarıyla en iyi bilinenlerdir. Yaklaşık 50 yıl önce keşfedilen PARP-1, DNA hasarıyla aktive olur ve tek zincirli kırıkların onarımında önemli bir paya sahiptir (6). Ailenin bir diğer üyesi olan PARP-2, PARP-1 ile %69 yapısal benzerlik taşır ve bazı işlevleri örtüşür (7). PARP inhibitörlerinden biri olan niraparib PARP-1 için 3,8 nmol/L, PARP-2 için 2.1 nmol/L yarı-maksimum inhibitör konsantrasyonuna (IC_{50}) sahiptir (1). Bu etki mekanizmasıyla BRCA ve PTEN fonksiyon kaybı olan modellerde tümör büyümesini baskılar (8). Ağırlıklı olarak karboksilesterazlar tarafından inaktif bir metabolite dönüştürülerek metabolize edilen bu ajan yaklaşık 36 saatlik bir yarı ömre sahiptir ve ilaç farmakokinetiği besin alımından etkilenmemektedir (9).

FAZ 3 KLİNİK ÇALIŞMALAR

Faz III NOVA (NCT01847274) çalışması, rekürren platin duyarlı yüksek dereceli seröz over kanseri (HGSOC) olan hastalarda niraparibin etkinliğini araştırmış olup birincil sonlanım noktası olan progresyonsuz sağkalım (PFS) açısından, hem germline BRCA mutasyonu taşıyan hastalarda hem de germline BRCA mutasyonu bulunmayan ancak tümörlerinde homolog rekombinasyon eksikliği (HRD) saptanan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fayda göstermiştir (10). NORA çalışması ile de, NOVA ile aynı hasta grubunda bireyselleştirilmiş başlangıç dozu denenerek 77 kilogram altındaki ve/veya 150.000/ µL'den daha az trombosite sahip hastalarda 200 mg niraparib, 77 kilogram ve üstü ve/veya 150.000/ µL veya daha fazla trombosite sahip hastalarda 300 mg ile tedavi başlanmış ve bireyselleştirilmiş doz ile progresyonsuz sağkalım faydasının sürdüğü gösterilmiştir (11).

[1] Uzm. Dr., Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, mirayaydogan1991@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1537-3796

DOI: 10.37609/akya.4435.c21761

cı ve kalp hızı ölçümleri ilk 2 ay boyunca en az haftada bir, ardından ilk yıl boyunca aylık olarak ve sonrasında periyodik aralıklarla yapılmalıdır. Kardiyovasküler hastalığı olan hastalar, özellikle koroner yetmezliği ve kardiyak aritmileri bulunanlar, daha yakından izlenmelidir. Hipertansiyon, gerekli durumlarda antihipertansif ilaçların reçete edilmesi ve niraparib dozunun ayarlanması ile yönetilebilir ve hipertansiyon yönetimine yönelik standart kılavuzlar izlenebilir (9, 24).

Diğer yan etkiler: Yorgunluk, bir vital bulgu gibi değerlendirilmeli ve hastalara niraparib tedavisi sürecinde ortaya çıkan 1. derece yorgunluğun beklenen bir durum olduğu konusunda bilgi verilmesi faydalı olabilir (9). Orta veya şiddetli derecede yorgunluk için destekleyici girişimler; egzersiz ve fiziksel kondisyon programlarını, günlük aktiviteler sırasında enerjinin korunmasına yönelik önerileri, masajı, bilişsel davranışçı terapileri ve diğer zihin–beden yaklaşımlarını içerebilir; ayrıca psikostimülanlar (örneğin metilfenidat) gibi farmakolojik ajanlar da kullanılabilir (9). Uykusuzluk için destekleyici girişimler; uyku hijyeni eğitimi, bilişsel davranışçı tedavi ve/veya farmakolojik yaklaşımları içerebilir (24).

KAYNAKLAR

1. Jones P, Altamura S, Boueres J, Ferrigno F, Fonsi M, Giomini C, et al. Discovery of 2-{4-[(3S)-piperidin-3-yl]phenyl}-2H-indazole-7-carboxamide (MK-4827): a novel oral poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) inhibitor efficacious in BRCA-1 and -2 mutant tumors. J Med Chem. 2009;52(22):7170-85.
2. Keung MYT, Wu Y, Vadgama JV. PARP Inhibitors as a Therapeutic Agent for Homologous Recombination Deficiency in Breast Cancers. Journal of Clinical Medicine. 2019;8(4):435.
3. Xiao F, Wang Z, Qiao L, Zhang X, Wu N, Wang J, et al. Application of PARP inhibitors combined with immune checkpoint inhibitors in ovarian cancer. Journal of Translational Medicine. 2024;22(1):778.
4. Sisay M, Edessa D. PARP inhibitors as potential therapeutic agents for various cancers: focus on niraparib and its first global approval for maintenance therapy of gynecologic cancers. Gynecologic Oncology Research and Practice. 2017;4(1):18.
5. Amé JC, Spenlehauer C, de Murcia G. The PARP superfamily. Bioessays. 2004;26(8):882-93.
6. Chambon P, Weill JD, Mandel P. Nicotinamide mononucleotide activation of new DNA-dependent polyadenylic acid synthesizing nuclear enzyme. Biochem Biophys Res Commun. 1963;11:39-43.
7. Amé JC, Rolli V, Schreiber V, Niedergang C, Apiou F, Decker P, et al. PARP-2, A novel mammalian DNA damage-dependent poly(ADP-ribose) polymerase. J Biol Chem. 1999;274(25):17860-8.
8. Roscilli G, Gavory G, Lamartina S, Marra E, Dolinski B, Williams S, et al. Abstract 685: PARP inhibitor MK-4827 is synthetic lethal for tumors with homologous recombination defects associated with ATM-deficiency, PTEN-deletion and microsatellite instability (MSI). Cancer Research. 2010;70(8_Supplement):685-.
9. Moore KN, Mirza MR, Matulonis UA. The poly (ADP ribose) polymerase inhibitor niraparib: Management of toxicities. Gynecol Oncol. 2018;149(1):214-20.
10. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2016;375(22):2154-64.
11. Wu X, Zhu J, Yin R, Yang J, Liu J, Wang J, et al. Niraparib maintenance therapy using an individualised starting dose in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (NORA): final overall survival analysis of a phase 3 randomised, placebo-controlled trial. EClinicalMedicine. 2024;72:102629.
12. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2019;381(25):2391-402.
13. Monk BJ, Barretina-Ginesta MP, Pothuri B, Vergote I, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib first-line maintenance therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer: final overall survival results from the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial. Ann Oncol. 2024;35(11):981-92.
14. li N, Zhu J, Yin R, Wang J, Pan L, Kong B, et al. Efficacy and safety of niraparib as maintenance treatment in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer using an individualized starting dose (PRIME Study): A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (LBA 5). Gynecologic Oncology. 2022;166:S50-S1.
15. Chi KN, Castro E, Attard G, Smith MR, Sandhu S, Efstathiou E, et al. Niraparib and Abiraterone Acetate plus Prednisone in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Final Overall Survival Analysis for the Phase 3 MAGNITUDE Trial. Eur Urol Oncol. 2025;8(4):986-98.
16. Staropoli N, Ciliberto D, Del Giudice T, Iuliano E, Cucè M, Grillone F, et al. The Era of PARP inhibitors in ovarian cancer: "Class Action" or not? A systematic review and meta-analysis. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2018;131:83-9.
17. Berek JS, Matulonis UA, Peen U, Ghatage P, Mahner S, Redondo A, et al. Safety and dose modification for patients receiving niraparib. Ann Oncol. 2018;29(8):1784-92.
18. Sandhu SK, Schelman WR, Wilding G, Moreno V, Baird RD, Miranda S, et al. The poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor niraparib (MK4827) in BRCA mutation carriers and patients with sporadic cancer: a phase 1 dose-escalation trial. Lancet Oncol. 2013;14(9):882-92.
19. Moore KN, Secord AA, Geller MA, Miller DS, Cloven N, Fleming GF, et al. Niraparib monotherapy for late-line treatment of ovarian cancer (QUADRA): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2019;20(5):636-48.
20. FDA. ZEJULATM (niraparib) capsules, for oral use 2017 [Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208447lbl.pdf.
21. Oza AM, Matulonis UA, Malander S, Hudgens S, Sehouli J, del Campo JM, et al. Quality of life in patients with recurrent ovarian cancer treated with niraparib versus placebo (ENGOT-OV16/NOVA): results from a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. The Lancet Oncology. 2018;19(8):1117-25.
22. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology. Hematopoietic

growth factors. Version.3 2026 2026 [Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/growthfactors.pdf.
23. Schiffer CA, Bohlke K, Delaney M, Hume H, Magdalinski AJ, McCullough JJ, et al. Platelet Transfusion for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. Journal of Clinical Oncology. 2018;36(3):283-99.
24. Madariaga A, Bowering V, Ahrari S, Oza AM, Lheureux S. Manage wisely: poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor (PARPi) treatment and adverse events. Int J Gynecol Cancer. 2020;30(7):903-15.
25. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim B-G, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. New England Journal of Medicine. 2018;379(26):2495-505.

İNİPARİB

Gizem BAKIR KAHVECİ [1]

GİRİŞ

İniparib, erken faz klinik çalışmalarda umut verici sonuçlar göstermesine karşın, ileri faz randomize çalışmalarda bu etkinliğin doğrulanamaması nedeniyle, DNA hasar yanıtı yolaklarını hedefleyen ajanların geliştirilmesinde karşılaşılan metodolojik zorlukların somut bir örneği olarak literatürde yerini almıştır (1,2). Başlangıçta poli(ADP-riboz) polimeraz (PARP) inhibitörü olarak sınıflandırılan iniparib, özellikle homolog rekombinasyon eksikliği bulunan tümörlerde sentetik letalite oluşturma potansiyeli nedeniyle yoğun ilgi görmüş ve bu bağlamda BRCA1/2 mutasyonları ile karakterize edilen kanserlerde hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştiği bir dönemde klinik araştırmalara taşınmıştır (3,4). PARP enzimlerinin DNA tek iplik kırıklarının onarımında oynadığı kritik rol göz önüne alındığında, bu inhibitörlerin sitotoksik kemoterapilerle kombinasyon halinde sinerjik etki oluşturabileceği öngörülmüş ve iniparib özellikle platin ajanları ile birlikte metastatik üçlü negatif meme kanseri gibi agresif tümörlerde değerlendirilmiştir (5,6). O'Shaughnessy ve arkadaşlarının Faz II çalışmasında bildirilen olumlu klinik sonuçlar, ilaca yönelik önemli beklentiler yaratmış olsa da, takip eden Faz III çalışmalarda bu faydanın teyit edilememesi, iniparibin etki mekanizmasının yeniden sorgulanmasına yol açmıştır (1,7). Nitekim sonraki preklinik ve translasyonel çalışmalar, iniparibin klasik PARP inhibitörlerinden farklı olarak PARP enzim aktivitesini doğrudan ve güçlü biçimde inhibe etmediğini, bunun yerine hücre içinde reaktif metabolitlere dönüşerek çok sayıda proteini non-selektif biçimde modifiye edebilen, pleiotropik etkilere sahip bir ajan olduğunu ortaya koymuştur (8). Bu yönüyle iniparib, modern onkolojide hedef doğrulamasının ve erken faz klinik bulguların dikkatli yorumlanmasının önemini vurgulayan öğretici bir örnek olarak değerlendirilmektedir (1,9).

İNİPARİB'İN KİMYASAL YAPI VE FARMAKODİNAMİK ÖZELLİKLERİ

İniparib (BSI-201; SAR240550), kimyasal olarak 4-iyodo-3-nitrobenzamid yapısına sahip, düşük moleküler ağırlıklı sentetik bir benzamid türevidir (10). Molekül, aromatik benzamid çekirdeği üzerinde 3. ve 4. pozisyonlarda yer alan nitro ($–NO_2$) ve iyodo (–I) sübstitüentleri ile karakterizedir (11). Bu yapısal özellikler, bileşiğin elektron dağılımını ve redoks potansiyelini belirgin biçimde etkileyerek hücre içinde biyotransformasyona elverişli, redoks-aktif bir kimyasal profil kazandırmaktadır (12).

İniparibin kimyasal iskeleti, NAD^+ bağlanma cebini hedefleyen olaparib, niraparib ve rucaparib gibi kanonik PARP inhibitörlerinden belirgin biçimde ayrışmakta olup, bu yönüyle klasik PARP inhibitörleriyle yapısal bir benzerlik göstermemektedir (13). Bununla birlikte, farmakolojik geliştirme sürecinin erken dönemlerinde iniparib, PARP-1 inhibitörü olarak sınıflandırılmıştır (14). Bu sınıflandırma, ilacın DNA hasarı yapan kemoterapi ajanlarıyla kombinasyon

[1] Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji AD., bakirkahvecigizem@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-4520-4085

DOI: 10.37609/akya.4435.c21762

İniparib, geniş klinik geliştirme programına rağmen iyi tolere edilen, ancak özgül ve ayırt edici bir toksisite profili göstermeyen bir ajan olarak değerlendirilmiştir. Gözlenen advers olayların büyük bölümü eş zamanlı kemoterapiye atfedilmiş olup, bu güvenlilik profili ilacın biyolojik olarak aktif olmasına karşın klinik etkinliğinin sınırlı kalmış olduğu yönündeki değerlendirmeleri desteklemektedir (6,48,49,50).

KAYNAKLAR:

1. Mateo, J., Ong, M., Tan, D. S. P., Gonzalez, M. A., & de Bono, J. S. (2013). *Appraising iniparib, the PARP inhibitor that never was—What must we learn?* **Nature Reviews Clinical Oncology, 10**(12), 688–696. https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2013.177
2. Curtin, N. J., & Szabo, C. (2013). **Poly(ADP-ribose) polymerase inhibition: Past, present and future.** *Nature Reviews Drug Discovery, 12*(8), 611–627. https://doi.org/10.1038/nrd3844
3. **Farmer H., et al.** (2005). *Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy*. **Nature, 434**, 917–921. https://doi.org/10.1038/nature03445
4. **Lord C. J., Ashworth A.** (2017). *PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic.* **Science, 355**(6330), 1152–1158. https://doi.org/10.1126/science.aam7344
5. Singh, D. D., Parveen, A., & Yadav, D. K. (2021). *Role of PARP in TNBC: Mechanism of inhibition, clinical applications and resistance.* **Biomedicines, 9**(11), 1512. https://doi.org/10.3390/biomedicines9111512
6. O'Shaughnessy, J., Osborne, C., Pippen, J. E., Yoffe, M., Patt, D., Rocha, C., … Koo, I. C. (2011). *Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer.* **The New England Journal of Medicine, 364**(3), 205–214. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1011418
7. O'Shaughnessy, J., Schwartzberg, L., Danso, M. A., Miller, K. D., Rugo, H. S., Neubauer, M., Robert, N., Hellerstedt, B., Saleh, M., Richards, P., Specht, J. M., Yardley, D. A., Carlson, R. W., Finn, R. S., Charpentier, E., Garcia-Ribas, I., & Winer, E. P. (2014). *Phase III study of iniparib plus gemcitabine and carboplatin versus gemcitabine and carboplatin in patients with metastatic triple-negative breast cancer.* **Journal of Clinical Oncology, 32**(34), 3840–3847. https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.2984
8. Liu, X., Shi, Y., Maag, D. X., Palma, J. P., Patterson, M. J., Ellis, P. A., … Shoemaker, A. R. (2012). *Iniparib nonselectively modifies cysteine-containing proteins in tumor cells and is not a bona fide PARP inhibitor.* **Clinical Cancer Research, 18**(2), 510–523. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-1973
9. O'Sullivan Coyne, G., Chen, A. P., Meehan, R., & Doroshow, J. H. (2017). *PARP inhibitors in reproductive system cancers: current use and developments.* **Drugs, 77**(1), 113–130. https://doi.org/10.1007/s40265-016-0688-7
10. **Mendeleyev, J., Kirsten, E., Hakam, A., Buki, K. G., & Kun, E.** (1995). Potential chemotherapeutic activity of 4-iodo-3-nitrobenzamide: Metabolic reduction to the 3-nitroso derivative and induction of cell death in tumor cells in culture. *Biochemical Pharmacology, 50*(5), 705–714. https://doi.org/10.1016/0006-2952(95)00189-7
11. **Donà, F., Chiodi, I., Belgiovine, C., Raineri, T., Ricotti, R., Mondello, C., & Scovassi, A. I.** (2013). Poly(ADP-ribosylation) and neoplastic transformation: Effect of PARP inhibitors. *Current Pharmaceutical Biotechnology, 14*, 524–536.
12. **Sistigu, A., Manic, G., Obrist, F., & Vitale, I.** (2016). Trial watch – inhibiting PARP enzymes for anticancer therapy. *Molecular & Cellular Oncology, 3*(2), e1053594. https://doi.org/10.1080/23723556.2015.1053594
13. Zong, C., Zhu, T., He, J., Huang, R., Jia, R., & Shen, J. (2022). PARP mediated DNA damage response, genomic stability and immune responses. *International Journal of Cancer*. Advance online publication. https://doi.org/10.1002/ijc.33918
14. **Liang, H., & Tan, A. R.** (2010). Iniparib, a PARP1 inhibitor, as a potential treatment for cancer, including triple-negative breast cancer. *Molecular Cancer Therapeutics, 13*(9), 646–656. https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-10-0258
15. **Javle, M., & Curtin, N. J.** (2011). PARP'ın DNA onarımındaki rolü ve terapötik kullanımı. *British Journal of Cancer, 105*, 1114–1122. https://doi.org/10.1038/bjc.2011.383
16. **Patel, A. G., De Lorenzo, S., Flatten, K. S., Poirier, G. G., Kaufmann, S. H., & Curtin, N. J.** (2012). Failure of iniparib to inhibit poly(ADP-ribose) polymerase in vitro. *Clinical Cancer Research, 18*(18), 1655–1662. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-0550
17. Murai, J., Huang, S. Y. N., Renaud, A., Zhang, Y., Ji, J., Takeda, S., Morris, J., Teh, B., He, Z., Yu, Y., Wang, H., Pommier, Y. (2012). Trapping of PARP1 and PARP2 by clinical PARP inhibitors. *Cancer Research, 72*(21), 5588–5599. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-2753
18. Mateo, J., Lord, C. J., Serra, V., Tutt, A., Balmana, J., Castroviejo-Bermejo, M., Cruz, C., Oaknin, A., Kaye, S. B., & de Bono, J. S. (2019). A decade of clinical development of PARP inhibitors in perspective. *Annals of Oncology, 30*(9), 1437–1447. https://doi.org/10.1093/annonc/mdz192
19. Sinha, G. (2014). Downfall of iniparib: A PARP inhibitor that doesn't inhibit PARP after all. *Journal of the National Cancer Institute, 106*(1), djt447. https://doi.org/10.1093/jnci/djt447
20. Kun, E., Mendeleyev, J., Hakam, A., & Kirsten, E. (2009). Enzymatic mechanism of the tumoricidal action of 4-iodo-3-nitrobenzamide. *Molecular Medicine Reports, 2*, 739–742. https://doi.org/10.3892/mmr_00000165
21. Patel, A. G., Flatten, K. S., Schneider, P. A., Dai, Y., & Curtin, N. J. (2012). Revisiting the mechanism of action of iniparib. *Cancer Research, 72*(21), 5492–5500. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-1881
22. Zhu, H., Ma, Y., Hegde, V., & Li, A. (2013). Nitroaromatic prodrugs and enzymatic redox activation. *Molecular Pharmacology, 83*(6), 1234–1245. https://doi.org/10.1124/mol.113.087953
23. Bianchet, M. A., Chen, X., & Amzel, L. M. (2011). Covalent modification of cysteine residues by nitro-derived intermediates. *Journal of Biological Chemistry, 286*(12), 10314–10322. https://doi.org/10.1074/jbc.M110.203385
24. **Galluzzi, L., Vitale, I., Aaronson, S. A., Abrams, J. M., Adam, D., Agostinis, P., … & Kroemer, G.** (2018). Oxidative stress and redox-dependent cell death pathways. *Cell Death & Differentiation, 25*(1), 1–13. https://doi.org/10.1038/cdd.2017.234
25. **Curtin, N. J., & Szabó, C.** (2013). Lessons from the clinical development of iniparib. *Nature Reviews Drug Discovery, 12*(3), 225–239. https://doi.org/10.1038/nrd3952
26. **Galluzzi, L., Vitale, I., Aaronson, S. A., Abrams, J. M., Adam, D., Agostinis, P., … & Kroemer, G.** (2018). Linking cellular stress responses to systemic homeostasis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology, 19*(11), 731–745. https://doi.org/10.1038/s41580-018-0068-0
27. **Patel, A. G., Flatten, K. S., Schneider, P. A., Dai, N. T., McDonald, J. S., Poirier, G. G., & Kaufmann, S. H.** (2012). En-

hanced killing of cancer cells by poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors and topoisomerase I inhibitors reflects poisoning of both enzymes. *Journal of Biological Chemistry, 287*(6), 4198–4210. https://doi.org/10.1074/jbc.M111.296475

28. **Curtin, N. J., & Szabó, C.** (2013). Therapeutic applications of PARP inhibitors: Lessons from the clinical development of iniparib. *Nature Reviews Drug Discovery, 12*(9), 721–734. https://doi.org/10.1038/nrd4235
29. Zhu, H., Li, Y., & Trush, M. A. (2013).**Nitroaromatic prodrugs: Reductive activation and biological consequences.***Molecular Pharmacology, 83*(2), 497–505. https://doi.org/10.1124/mol.112.081943
30. Shen, B., English, A. M., & Massie, H. R. (2005). **Cellular reductive activation of nitro-containing compounds.** *Chemical Research in Toxicology, 18*(8), 1239–1248. https://doi.org/10.1021/tx050083n
31. **Paulsen, C. E., & Carroll, K. S.** (2013). Cysteine-mediated redox signaling: Chemistry, biology, and tools. *Chemical Reviews, 113*(7), 4633–4679. https://doi.org/10.1021/cr300163e
32. Galluzzi, L., Kepp, O., Chan, F. K. M., & Kroemer, G. (2017). **Necroptosis, redox signaling and DNA damage responses.** *Nature Reviews Molecular Cell Biology, 18*(12), 725–740. https://doi.org/10.1038/nrm.2017.68
33. **Zhu, X., et al. (2021).** Determining the quantitative relationship between glycolysis and GAPDH in cancer cells exhibiting the Warburg effect. *Journal of Cellular Physiology, 236*(5), 3665–3678. https://doi.org/10.1002/jcp.30124
34. **Kroemer, G., Galluzzi, L., & Brenner, C. (2007). Mitochondrial membrane permeabilization in cell death. *Cell,126*(1),9–24.**https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.06.022
35. Saba, C., Paoloni, M., Mazcko, C., *et al.* (2016). A comparative oncology study of iniparib defines its pharmacokinetic profile and biological activity. *PLoS ONE, 11*(2), e0149194. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149194
36. Diéras, V., Bonnefoi, H., Alba, E., *et al.* (2019). Iniparib administered weekly or twice weekly in combination with gemcitabine/carboplatin: Pharmacokinetics. *Breast Cancer Research and Treatment, 177*, 383–393. https://doi.org/10.1007/s10549-019-05329-9
37. Plummer, R., *et al.* (2012). Phase I study of iniparib: Safety and pharmacokinetics. *Clinical Cancer Research, 18*, 510–523. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-1936
38. O'Shaughnessy, J., *et al.* (2014). Clinical characterization of iniparib and its metabolites. *Journal of Clinical Oncology, 32*, 3840–3847. https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.0334
39. Alli, E., Sharma, V. B., Sunderesakumar, P., & Ford, J. M. (2009). Defective repair of oxidative DNA damage in triple-negative breast cancer confers sensitivity to poly(ADP-ribose) polymerase inhibition. *Cancer Research, 69*(8), 3589–3596. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-4016
40. Ossovskaya, V., Li, L., Broude, E. V., *et al.* (2009). BSI-201 enhances the activity of multiple classes of cytotoxic agents and radiation in triple-negative breast cancer. In *Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting* (Abstract No. 5552). Denver, CO.
41. Carey, L. A., Rugo, H. S., Marcom, P. K., Mayer, E. L., Esteva, F. J., Ma, C. X., … Winer, E. P. (2012). *TBCRC 018: Phase II study of irinotecan and iniparib in patients with progressive triple-negative breast cancer with brain metastases.* **Journal of Clinical Oncology, 30**(15), 1880–1887. https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.6109
42. Licht, S., Cao, H., Li, Z., Zhang, J., Liu, F., Brittain, S., Shen, J., Zhang, B., Hopke, J., Newcombe, R., Reiling, S., Pollard, J., Watters, J., Cheng, H., Reddy, V., & Bergstrom, D. A. (2011). Mechanism of action of iniparib: Stimulation of reactive oxygen species (ROS) production in an iniparib-sensitive breast cancer cell line (Abstract A226). *Molecular Cancer Therapeutics, 10*(11 Suppl.), A226. https://doi.org/10.1158/1535-7163.TARG-11-A226
43. Moulder S ve ark. (2010) Metastatik meme kanserinin tedavisinde irinotekan ile kombinasyon halinde iniparib (BSI-201)'in güvenliğini ve toleransını değerlendirmek için yapılan bir faz 1b çalışması. San Antonio meme kanseri sempozyumu, 2010.
44. Telli, M. L., Jensen, K. C., Vinayak, S., Kurian, A. W., Lipson, J. A., Flaherty, P. J., … Ford, J. M. (2015).Phase II study of gemcitabine, carboplatin, and iniparib as neoadjuvant therapy for triple-negative and BRCA1/2 mutation–associated breast cancer (PrECOG 0105). *Breast Cancer Research and Treatment, 154*(3), 541–548. https://doi.org/10.1007/s10549-015-3635-9
45. Llombart-Cussac, A., Cortés, J., Paré, L., Galván, P., Bermejo, B., Martínez, N., … Baselga, J. (2015).Randomized phase II trial of neoadjuvant paclitaxel with or without iniparib in triple-negative breast cancer (SOLTI NeoPARP). *Annals of Oncology, 26*(11), 2330–2336. https://doi.org/10.1093/annonc/mdv385
46. Novello, S., Besse, B., Felip, E., Barlesi, F., Mazieres, J., Gadgeel, S. M., … Scagliotti, G. V. (2014).Randomized phase II study of gemcitabine and cisplatin with or without iniparib as first-line treatment in patients with advanced non–small-cell lung cancer. *Annals of Oncology, 25*(11), 2156–2162. https://doi.org/10.1093/annonc/mdu443
47. Scagliotti, G. V., Parikh, P., von Pawel, J., Biesma, B., Vansteenkiste, J., Manegold, C., *et al.* (2008). Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non–small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology, 26*(21), 3543–3551. https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.0375
48. Bell-McGuinn, K. M., Konner, J. A., Tew, W. P., Hensley, M. L., Brown, C. L., Aghajanian, C.,&Sabbatini,P.(2016). A phase II study of iniparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutated advanced ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer. *Gynecologic Oncology, 140*(1),80–85. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.10.026
49. Penson, R. T., Whalen, C., Lorusso, D., Pignata, S., Sabbatini, P., Harter, P., … Matulonis, U. A. (2023). Phase II studies of gemcitabine, carboplatin, and iniparib in platinum-sensitive and platinum-resistant recurrent ovarian cancer. *The Oncologist, 28*(1), e16–e25. https://doi.org/10.1093/oncolo/oyac188
50. Blakeley, J. O., Grossman, S. A., Chi, A. S., Mikkelsen, T., Rosenfeld, S. S., Peereboom, D. M., … Reardon, D. A. (2019). Phase II study of iniparib with radiotherapy and temozolomide in newly diagnosed glioblastoma. *Neuro-Oncology, 21*(5), 646–654. https://doi.org/10.1093/neuonc/noz003

RUCAPARİB

Aslı BÜYÜKKUŞCU [1]

ETKİ MEKANİZMASI

Rucaparib, poli(ADP-riboz) polimeraz (PARP) enzim ailesinin başlıca üyeleri olan PARP-1 ve PARP-2'yi inhibe eden, oral yoldan kullanılan güçlü bir PARP inhibitörüdür. PARP enzimleri, hücresel DNA bütünlüğünün korunmasında kritik rol oynar ve özellikle DNA tek zincir kırıklarının (single-strand breaks, SSB) tanınması ve onarımı sürecinde görev alır. PARP-1, DNA hasarını takiben hasar bölgesine bağlanarak poli(ADP-riboz) zincirlerinin oluşumunu katalizler ve DNA onarım proteinlerinin ilgili bölgeye toplanmasını sağlar. Bu mekanizma, baz eksizyon onarımı yolunun etkin çalışabilmesi için gereklidir.

PARP inhibisyonu sonucunda, SSB'lerin onarımı engellenir ve bu hasarlar hücre döngüsü sırasında replikasyon çatallarının çökmesine yol açarak çift iplik kırıklarına (double-strand breaks, DSB) dönüşür. Normal hücrelerde bu tür hasarlar homolog rekombinasyon (HR) yoluyla yüksek doğrulukla onarılabilir. Ancak BRCA1 veya BRCA2 mutasyonu taşıyan hücrelerde HR yolu işlevsel değildir. Bu nedenle PARP inhibisyonu ile oluşan DNA hasarı birikir ve hücre ölümüne yol açar. Bu seçici hücre ölümü mekanizması "sentetik letalite" olarak tanımlanmaktadır ve PARP inhibitörlerinin klinik kullanımının biyolojik temelini oluşturmaktadır(1).

Rucaparibin antitümör etkisi yalnızca germline BRCA mutasyonu bulunan hastalarla sınırlı değildir. Somatik BRCA mutasyonları, yüksek genomik heterozigotluk kaybı (loss of heterozygosity, LOH) ve homolog rekombinasyon yetmezliği (HRD) ile karakterize tümörlerde de PARP inhibitörlerine duyarlılık gözlenmektedir. Özellikle yüksek dereceli seröz over kanserlerinin önemli bir kısmında HRD mevcuttur ve bu biyolojik özellik, rucaparibin geniş bir hasta popülasyonunda etkinlik göstermesini açıklamaktadır. Bununla birlikte ATM, CHEK2, RAD51 ve MRE11A gibi DNA hasar yanıtı yolaklarında yer alan genlerdeki bozuklukların PARP inhibitörlerine duyarlılık oluşturabileceği gösterilmiş olsa da, bu alt gruplarda klinik etkinlik BRCA mutasyonlarına kıyasla daha sınırlı ve heterojendir(1,2)

FAZ 3 KLİNİK ÇALIŞMALAR

Rucaparibin klinik etkinliği, özellikle over ve prostat kanserinde yürütülen faz 3 randomize kontrollü çalışmalar ile ortaya konmuştur.

ARIEL3, çok merkezli, randomize, çift kör ve plasebo kontrollü bir faz 3 çalışmadır. Çalışmaya, platin bazlı kemoterapiye yanıt (tam veya parsiyel yanıt) elde etmiş platin-duyarlı rekürren epitelyal over, fallop tüpü veya primer peritoneal kanserli hastalar dahil edilmiştir. Hastalar 2:1 oranında rucaparib idame tedavisi veya plasebo almak üzere randomize edilmiştir. Çalışmada hasta popülasyonu, moleküler özelliklere göre üç ayrı grupta değerlendirilmiştir: BRCA mutasyonlu, HRD pozitif ve tüm randomize popülasyon (intention-to-treat, ITT).

Çalışmanın primer sonlanım noktası araştırıcı değerlendirmesine göre PFS olup, analizler önceden belirlenen üç hasta grubunda sırasıyla yapılmıştır.

[1] Prof. Dr. Cemil Tascioglu Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, buyukkuscuasli@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-9828-685X

DOI: 10.37609/akya.4435.c21763

Hematolojik toksisitelerin yönetiminde doz modifikasyonu temel bir yer tutmaktadır. Rucaparib tedavisine genellikle günde iki kez 600 mg doz ile başlanır ve advers olay gelişmesi durumunda doz kademeli olarak azaltılır. İlk aşamada 500 mg iki kez, ardından 400 mg iki kez ve gerekirse 300 mg iki kez olacak şekilde doz düşürülür. Bu doz düzeyinde de tolere edilemeyen toksisite gelişmesi durumunda tedavinin kesilmesi düşünülmelidir. Uzamış hematolojik toksisite varlığında tedaviye ara verilmesi veya doz azaltılması gerekir ve bu süreçte haftalık tam kan sayımı ile yakın izlem yapılmalıdır. Dört hafta sonunda toksisitenin gerilememesi halinde kemik iliği değerlendirmesi dahil ileri incelemeler planlanmalıdır. Tekrarlayan toksisitelerde yalnızca geçici tedavi kesintileri yerine kalıcı doz azaltımı tercih edilmesi, hem toksisite kontrolü hem de tedavi sürekliliği açısından daha uygun bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir.(6–8)

Hepatik Toksisite Yönetimi

Karaciğer enzim yüksekliği saptanan hastalarda genellikle yakın biyokimyasal izlem yeterlidir. ALT veya AST düzeylerinde izole, asemptomatik ve geçici artışlar çoğu zaman kendiliğinden gerileyebilir. Ancak grade 3 veya üzeri yükselmelerde tedaviye geçici ara verilmesi ve enzim düzeyleri geriledikten sonra azaltılmış dozda yeniden başlanması uygun olacaktır. İzole transaminaz yüksekliğine hiperbilirubinemi, koagülasyon bozukluğu veya klinik hepatit bulgularının eşlik etmesi durumunda daha kapsamlı bir değerlendirme yapılmalıdır. Bu hastalarda viral hepatitler, eş zamanlı ilaç kullanımı ve hastalık progresyonu gibi alternatif nedenler göz önünde bulundurulmalı, gerekli durumlarda tedavinin kesilmesi değerlendirilmelidir.Tedavi öncesinde bazal karaciğer fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi ve özellikle tedavinin ilk aylarında daha sık izlem yapılması güvenli bir yaklaşım olarak önerilmektedir. (6,8).

Yorgunluk ve Asteni

Yorgunluk ve asteni gelişen hastalarda altta yatan anemi, tiroid fonksiyon bozukluğu, beslenme yetersizliği veya eşlik eden hastalıklar değerlendirilmelidir. Enerji düzeyini artırmaya yönelik yaşam tarzı düzenlemeleri, hafif egzersiz programları ve beslenme desteği faydalı olabilir. Gerektiğinde doz modifikasyonu gündeme gelebilir.(2,8)

GENEL DEĞERLENDİRME

Rucaparib'in güvenlilik profili öngörülebilir ve yönetilebilir niteliktedir. En sık görülen toksisiteler gastrointestinal ve hematolojik olup, doz modifikasyonu ve destek tedavisi ile büyük ölçüde kontrol altına alınabilmektedir. Nadir ancak ciddi hematolojik komplikasyonlar nedeniyle uzun süreli izlem önem taşımaktadır. Klinik uygulamada düzenli laboratuvar takibi ve bireyselleştirilmiş doz ayarlamaları ile rucaparib tedavisi güvenli şekilde sürdürülebilmektedir.(2,4–6)

KAYNAKLAR

1. Drew Y, Ledermann J, Hall G, Rea D, Glasspool R, Highley M, et al. Phase 2 multicentre trial investigating intermittent and continuous dosing schedules of the poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor rucaparib in germline BRCA mutation carriers with advanced ovarian and breast cancer. Br J Cancer 2016;114:723–30. https://doi.org/10.1038/BJC.2016.41.
2. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet 2017;390:1949–61. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32440-6.
3. Ledermann JA, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, et al. Rucaparib for maintenance treatment of platinum-sensitive, recurrent ovarian carcinoma: Final results of the phase 3, randomized, placebo-controlled ARIEL3 trial. Eur J Cancer 2025;225. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2025.115584.
4. Ledermann JA, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, et al. Rucaparib for patients with platinum-sensitive, recurrent ovarian carcinoma (ARIEL3): post-progression outcomes and updated safety results from a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2020;21:710–22. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30061-9.
5. Fizazi K, Piulats JM, Reaume MN, Ostler P, McDermott R, Gingerich JR, et al. Rucaparib or Physician's Choice in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med 2023;388:719–32. https://doi.org/10.1056/NEJMOA2214676.
6. WP T, C L, A E, K M, S B, M B, et al. PARP Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer: ASCO Guideline. J Clin Oncol 2020;38:647–55. https://doi.org/10.1200/JCO.20.01924.
7. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. n.d.
8. Rubraca | European Medicines Agency (EMA) n.d. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rubraca (accessed January 2, 2026).
9. 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;9. https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.102195.

TALAZOPARİB

Görkem KÖYMEN [1]

MOLEKÜL (KISA BİLGİ – TANIMLAMA)

Talazoparib, pol(ADP-riboz) polimerazın (PARP) katalitik akvittesini inhibe eden oral bir ajandır.. Hücresel DNA hasar yanıtı ve homolog rekombinasyon onarımı (HRR) genlerinde mutasyon bulunması durumunda PARP inhibisyonu, onarılamayan DNA hasarı yapıp hücrelerin ölümüne sebep olur (1,2).

ETKİ MEKANİZMASI

Parp enzimleri, DNA hasarının tanınması ve düzeltilmesinde önemli roller üstlenir. PARP enzimleri çalışmadığında önce tek iplikli DNA kırıkları oluşur, sonrasında ise replikasyon sırasında çift iplikli DNA kırıkları oluşur. Normalde bu DNA kırıklarını HRR mekanizması düzeltir ancak HRR mekanizması bozulduğunda PARP aktivite kaybı, DNA hasar birikimine ve sonunda hücrede ölümüne yol açar (3).

Enzimatik inhibisyon dışında PARP inhibitörleri DNA hasar bölgelerinde PARP'in hapsedilmesine (PARP trapping) yol açar. Preklinik çalışmalarda PARP trapping mekanizmasının kanser hücresi ölümünü indüklemede katalitik inhibisyondan daha etkili olabileceği gösterilmiştir (4-6). Talazoparibin potent bir inhibitör olup hem güçlü katalik inhibisyon yaptığı hem de diğer inhibitörlere kıyasyla daha etkin PARP trapping yaptığı gösterilmiştir (5).

KLİNİK ÇALIŞMALARI

Talazoparibin faz I çalışması 2011-2014 yıllarında yapılmış olup iki aşamalı olarak tasarlanmıştır. Çalışmaya 113 hasta dahil edilmiştir. İlk aşamada doz arttırım fazı, ileri evre solid tümörlü hastalarda değerlendirilmiştir. Bu aşamanın sonucunda maksimum tolere edilebilir dozun 1,0 mg/gün olduğu belirlenmiştir. İlacın farmokokinetik ve farmokodinamik etkileri de bu fazla değerlendirilmiş olup genellikle 2 saat içinde maksimum plazma düzeyine ulaştığı gösterilmiştir. Eliminasyon yarı ömrü ise 50 saat olarak hesaplanmıştır (7).

Çalışmanın ikinci aşaması, ilk aşamaya göre daha hedeflenmiş ve marker odaklı yapılmıştır. Germline BRCA 1/2 mutasyonu olan meme, over/periton, prostat ve pankreas kanseri tanılı hastalar ve PARP inhibitörüne duyarlı olduğu düşünülen (bu tümörler preklinik çalışmalarda yüksek PARP ekspresyonu ve PARP inhibitörlerine duyarlılık gösttermiştir) sporadik küçük hücreli akciğer kanseri ve Ewing sarkomu tanılı hastalar dahil edilmiştir. Talazoparibin en belirgin etkisi BRCA mutant hastalarda gösterilmiştir. BRCA mutant meme kanserli hastalarda (n=14) objetif yanıt oranı (ORR) %50, klinik fayda oranı (CBR) %86 olarak bildirilmiştir. Progresyonsuz sağkalım (PFS) 35 hafta olarak bildirilmiştir. Yine BRCA mutant over/periton kanseri hasta grubuna (n=12) baktığımızda ORR %42, CBR %67, PFS ise 36 hafta olarak belirtilmiştir. Küçük hücreli akciğer kanseri (n=10) ve Ewing sarkomu (n=13) hasta gruplarında ise objektif yanıt oranı çok kısıtlı veya yokken stabil yanıt elde edilebi-

[1] Uzm. Dr., İzmir Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, grkmkymn@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-3930-9059

DOI: 10.37609/akya.4435.c21764

tan sonra tedaviye devam veya kalıcı kesilme kararı bireyselleştirilmelidir.

Sonuç olarak grade-odaklı yönetim yaklaşımı, talazoparib tedavisinde advers etkilerin büyük ölçüde öngörülebilir ve yönetilebilir olduğunu göstermektedir. Düzenli laboratuvar izlemi, erken müdahale ve kademeli doz azaltımı stratejileri sayesinde, ciddi toksisitelerin önüne geçilmesi ve tedavinin mümkün olan en uzun süre güvenli şekilde sürdürülebilmesi hedeflenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Helleday T. The underlying mechanism for the PARP and BRCA synthetic lethality: clearing up the misunderstandings. Mol Oncol. 2011 Aug;5(4):387-93.
2. Javle M, Curtin NJ. The potential for poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors in cancer therapy. Ther Adv Med Oncol. 2011 Nov;3(6):257-67.
3. De Vos M, Schreiber V, Dantzer F. The diverse roles and clinical relevance of PARPs in DNA damage repair: current state of the art. Biochem Pharmacol. 2012 Jul 15;84(2):137-46.
4. Murai J, Huang SY, Das BB, Renaud A, Zhang Y, Doroshow JH, Ji J, Takeda S, Pommier Y. Trapping of PARP1 and PARP2 by Clinical PARP Inhibitors. Cancer Res. 2012 Nov 1;72(21):5588-99.
5. Murai J, Huang SY, Renaud A, Zhang Y, Ji J, Takeda S, Morris J, Teicher B, Doroshow JH, Pommier Y. Stereospecific PARP trapping by BMN 673 and comparison with olaparib and rucaparib. Mol Cancer Ther. 2014 Feb;13(2):433-43.
6. Shen Y, Rehman FL, Feng Y, Boshuizen J, Bajrami I, Elliott R, Wang B, Lord CJ, Post LE, Ashworth A. BMN 673, a novel and highly potent PARP1/2 inhibitor for the treatment of human cancers with DNA repair deficiency. Clin Cancer Res. 2013 Sep 15;19(18):5003-15.
7. de Bono J, Ramanathan RK, Mina L, Chugh R, Glaspy J, Rafii S, Kaye S, Sachdev J, Heymach J, Smith DC, Henshaw JW, Herriott A, Patterson M, Curtin NJ, Byers LA, Wainberg ZA. Phase I, Dose-Escalation, Two-Part Trial of the PARP Inhibitor Talazoparib in Patients with Advanced Germline BRCA1/2 Mutations and Selected Sporadic Cancers. Cancer Discov. 2017 Jun;7(6):620-629.
8. Turner NC, Telli ML, Rugo HS, Mailliez A, Ettl J, Grischke EM, Mina LA, Balmaña J, Fasching PA, Hurvitz SA, Wardley AM, Chappey C, Hannah AL, Robson ME; ABRAZO Study Group. A Phase II Study of Talazoparib after Platinum or Cytotoxic Nonplatinum Regimens in Patients with Advanced Breast Cancer and Germline BRCA1/2 Mutations (ABRAZO). Clin Cancer Res. 2019 May 1;25(9):2717-2724.
9. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee KH, Fehrenbacher L, Yerushalmi R, Mina LA, Martin M, Roché H, Im YH, Quek RGW, Markova D, Tudor IC, Hannah AL, Eiermann W, Blum JL. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. N Engl J Med. 2018 Aug 23;379(8):753-763.
10. Litton JK, Hurvitz SA, Mina LA, Rugo HS, Lee KH, Gonçalves A, Diab S, Woodward N, Goodwin A, Yerushalmi R, Roché H, Im YH, Eiermann W, Quek RGW, Usari T, Lanzalone S, Czibere A, Blum JL, Martin M, Ettl J. Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. Ann Oncol. 2020 Nov;31(11):1526-1535.
11. Fizazi K, Azad AA, Matsubara N, Carles J, Fay AP, De Giorgi U, Joung JY, Fong PCC, Voog E, Jones RJ, Shore ND, Dunshee C, Zschäbitz S, Oldenburg J, Ye D, Lin X, Healy CG, Di Santo N, Laird AD, Zohren F, Agarwal N. First-line talazoparib with enzalutamide in HRR-deficient metastatic castration-resistant prostate cancer: the phase 3 TALAPRO-2 trial. Nat Med. 2024 Jan;30(1):257-264.
12. Neeraj Agarwal et al. Final overall survival (OS) with talazoparib (TALA) + enzalutamide (ENZA) as first-line treatment in unselected patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) in the phase 3 TALAPRO-2 trial.. J Clin Oncol 43, LBA18-LBA18(2025).
13. Talzenna Product Information

BEVACİZUMAB

Pınar Ezgi DAMA [1]

GİRİŞ

Kanser tedavisinde son yirmi yıl içerisinde yaşanan en önemli gelişmelerden biri, tümör biyolojisinin daha ayrıntılı olarak anlaşılması ve bu doğrultuda hedefe yönelik tedavilerin klinik pratiğe girmesidir (1,2)

Solid tümörlerin büyümesi ve metastatik yayılımı için vazgeçilmez bir süreç olan anjiyogenez, tümör mikroçevresinde gelişen hipoksi ve moleküler sinyal değişiklikleri sonucunda aktive olmakta ve bu süreçte vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) merkezi bir düzenleyici rol üstlenmektedir (3). VEGF yolunun inhibisyonu, tümör anjiyogenezinin baskılanmasının yanı sıra vasküler normalizasyon sağlayarak sitotoksik ajanların tümör dokusuna daha etkin ulaşmasına olanak tanımaktadır. Bu biyolojik rasyonel doğrultusunda bevacizumab, VEGF-A'yı hedef alan ilk humanize monoklonal antikor olarak klinik onkoloji pratiğine girmiş; metastatik kolorektal kanser başta olmak üzere akciğer, over, renal hücreli karsinom ve santral sinir sistemi tümörleri dâhil birçok solid tümörde kemoterapi ve immünoterapi kombinasyonları içinde klinik fayda göstermiştir (4–7).

MOLEKÜLER VE FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

Moleküler Yapı

Bevacizumab, rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak üretilmiş, **insanlaştırılmış bir monoklonal IgG1 antikoru**dur. Molekül, murin kaynaklı anti-VEGF bir antikorun insan IgG1 sabit bölgesi ile birleştirilmesiyle geliştirilmiş olup, immünojenisitesi azaltılmış ve sistemik kullanıma uygun hâle getirilmiştir (6).

Bevacizumabın farmakodinamik etkileri doğrudan sitotoksik olmayıp, tümör mikroçevresini hedefleyen dolaylı mekanizmalar üzerinden ortaya çıkmaktadır. Bu özellik, ilacın kemoterapi ve immünoterapi ajanları ile kombinasyon halinde kullanılmasına biyolojik bir zemin oluşturmaktadır (3).

Etki Mekanizması

Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), fizyolojik ve patolojik anjiyogenez süreçlerinde merkezi rol oynayan temel bir düzenleyicidir. Tümör mikroçevresinde gelişen hipoksi, onkogen aktivasyonu ve tümör baskılayıcı gen kaybı gibi mekanizmalar sonucunda VEGF ekspresyonu artmakta; bu durum düzensiz, fonksiyonel olarak yetersiz ve geçirgenliği artmış tümör damar yapısına yol açmaktadır (7).

Bevacizumab, VEGF-A'ya selektif olarak bağlanarak bu ligandın başlıca VEGF reseptörleri üzerinden endotel hücre proliferasyonu, migrasyonu ve damar geçirgenliği üzerindeki etkilerini inhibe eder (8) . VEGF-A blokajı, patolojik anjiyogenezin baskılanmasının yanı sıra tümör damar yapısında fonksiyonel bir "vasküler normalizasyon" sağlar. Bu süreç intratümöral basınç ve hipoksinin azalmasına, dolayısıyla sito-

[1] Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD., pinarezgisubas@gmail.com, ORCID iD:0000-0003-1218-5631

DOI: 10.37609/akya.4435.c21765

SONUÇ

Bevacizumab, anti-anjiyogenik tedavilerin klinik pratiğe yerleşmesini sağlayan öncü ajanlardan biridir. Uygun hasta seçimi ve dikkatli toksisite yönetimi ile birlikte kullanıldığında çeşitli solid tümörlerde anlamlı klinik fayda sağlamaktadır(7,20–22,26). Güncel kılavuzlar doğrultusunda belirli endikasyonlarda standart tedavi seçenekleri arasında yerini korumakta olup, yeni klinik veriler doğrultusunda gelecekteki konumu daha da netleşecektir. Gelecekte biyobelirteç temelli hasta seçimi ve yeni kombinasyon stratejileri, bevacizumabın klinik değerini daha da netleştirecektir.

KAYNAKLAR

1. Sawyers C. Targeted cancer therapy. *Nature.* 2004 Nov 18;432(7015):294–7. doi:10.1038/NATURE03095 PubMed PMID: 15549090.
2. Dancey J, Sausville EA. Issues and progress with protein kinase inhibitors for cancer treatment. *Nat Rev Drug Discov.* 2003;2(4):296–313. doi:10.1038/NRD1066 PubMed PMID: 12669029.
3. Jain RK. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science.* 2005 Jan 7;307(5706):58–62. doi:10.1126/SCIENCE.1104819 PubMed PMID: 15637262.
4. Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature.* 2000 Sep 14;407(6801):249–57. doi:10.1038/35025220 PubMed PMID: 11001068.
5. Apte RS, Chen DS, Ferrara N. VEGF in Signaling and Disease: Beyond Discovery and Development. *Cell.* 2019 Mar 7;176(6):1248–64. doi:10.1016/J.CELL.2019.01.021 PubMed PMID: 30849371.
6. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, et al. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov.* 2004;3(5):391–400. doi:10.1038/NRD1381 PubMed PMID: 15136787.
7. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004 Jun 3;350(23):2335–42. doi:10.1056/NEJMOA032691 PubMed PMID: 15175435.
8. Olsson AK, Dimberg A, Kreuger J, Claesson-Welsh L. VEGF receptor signalling - in control of vascular function. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006 May;7(5):359–71. doi:10.1038/NRM1911 PubMed PMID: 16633338.
9. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol.* 2005;23(5):1011–27. doi:10.1200/JCO.2005.06.081 PubMed PMID: 15585754.
10. European Medicines Agency. Avastin (bevacizumab) – Product Information [Internet]. 2023 [cited 2025 Nov 15]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_en.pdf
11. Grothey A, Galanis E. Targeting angiogenesis: progress with anti-VEGF treatment with large molecules. *Nat Rev Clin Oncol.* 2009;6(9):507–18. doi:10.1038/NRCLINONC.2009.110 PubMed PMID: 19636328.
12. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: A randomized phase III study. *Journal of Clinical Oncology.* 2008;26(12):2013–9. doi:10.1200/JCO.2007.14.9930;JOURNAL:JOURNAL:JCO;-CTYPE:STRING:JOURNAL PubMed PMID: 18421054.
13. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol.* 2007 Apr 20;25(12):1539–44. doi:10.1200/JCO.2006.09.6305 PubMed PMID: 17442997.
14. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Österlund P, Greil R, Van Cutsem E, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): A randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013 Jan;14(1):29–37. doi:10.1016/S1470-2045(12)70477-1 PubMed PMID: 23168366.
15. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, Herbst RS, Nemunaitis JJ, Jablons DM, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22(11):2184–91. doi:10.1200/JCO.2004.11.022 PubMed PMID: 15169807.
16. Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, et al. Paclitaxel plus Bevacizumab versus Paclitaxel Alone for Metastatic Breast Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2007 Dec 27;357(26):2666–76. doi:10.1056/NEJMOA072113;WGROUP:STRING:MMS PubMed PMID: 18160686.
17. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2011 Dec 29;365(26):2473–83. doi:10.1056/NEJMOA1104390;PAGEGROUP:STRING:PUBLICATION PubMed PMID: 22204724.
18. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2011 Dec 29;365(26):2484–96. doi:10.1056/NEJMOA1103799;JOURNAL:JOURNAL:NEJMS;ISSUE:ISSUE:DOI PubMed PMID: 22204725.
19. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. Journal of Clinical Oncology. 2014 May 1;32(13):1302–8. doi:10.1200/JCO.2013.51.4489;REQUESTEDJOURNAL:JOURNAL:JCO;ISSUE:ISSUE:DOI PubMed PMID: 24637997.
20. Aghajanian C, Blank S V., Goff BA, et al. OCEANS: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. Journal of Clinical Oncology. 2012 Jun 10;30(17):2039–45. doi:10.1200/JCO.2012.42.0505;-REQUESTEDJOURNAL:JOURNAL:JCO;WGROUP:STRING:PUBLICATION PubMed PMID: 22529265.
21. Tewari KS, Sill MW, Long HJ, et al. Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer. New England Journal of Medicine. 2014 Feb 20;370(8):734–43. doi:10.1056/NEJMOA1309748;WGROUP:STRING:MMS PubMed PMID: 24552320.
22. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet. 2007 Dec 22;370(9605):2103–11. doi:10.1016/S0140-6736(07)61904-7 PubMed PMID: 18156031.

23. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. J Clin Oncol. 2008 Nov 20;26(33):5422–8. doi:10.1200/JCO.2008.16.9847 PubMed PMID: 18936475.
24. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020 May 14;382(20):1894–905. doi:10.1056/NEJMOA1915745 PubMed PMID: 32402160.
25. Ren Z, Xu J, Bai Y, Xu A, Cang S, Du C, et al. Sintilimab plus a bevacizumab biosimilar (IBI305) versus sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma (ORIENT-32): a randomised, open-label, phase 2–3 study. *Lancet Oncol.* 2021 Jul 1;22(7):977–90. doi:10.1016/S1470-2045(21)00252-7 PubMed PMID: 34143971.
26. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, Wefel JS, Blumenthal DT, Vogelbaum MA, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med.* 2014 Feb 20;370(8):699–708. doi:10.1056/NEJMOA1308573 PubMed PMID: 24552317.
27. Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, et al. Bevacizumab plus Radiotherapy–Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma. *New England Journal of Medicine.* 2014 Feb 20;370(8):709–22. doi:10.1056/NEJMOA1308345;PAGEGROUP:STRING:PUBLICATION PubMed PMID: 24552318.
28. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2009 Oct 1;27(28):4733–40. doi:10.1200/JCO.2008.19.8721 PubMed PMID: 19720927.
29. U.S. Food and Drug Administration. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/125085s340lbl.pdf [Internet]. 2022 [cited 2025 Nov 15]. *Avastin (bevacizumab) Prescribing Information*. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/125085s340lbl.pdf
30. Berco E, Kozlov Y, Ostrovsky M, Tuli R, Kin Man Lee T, Samocha K, et al. Comparative Real-World Efficacy of Anti-VEGF Agents in Neovascular AMD: A Multicenter Retrospective Study. *Ophthalmologica. 2025* Dec 19;1–18. doi:10.1159/000550160 PubMed PMID: 41417677.
31. Ranpura V, Pulipati B, Chu D, Zhu X, Wu S. Increased risk of high-grade hypertension with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *Am J Hypertens.* 2010 May;23(5):460–8. doi:10.1038/AJH.2010.25 PubMed PMID: 20186127.
32. Zhu X, Wu S, Dahut WL, Parikh CR. Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2007 Feb;49(2):186–93. doi:10.1053/J.AJKD.2006.11.039 PubMed PMID: 17261421.
33. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2006 Dec 14;355(24):2542–50. doi:10.1056/NEJMOA061884 PubMed PMID: 17167137.
34. Jain RK. Tumor angiogenesis and accessibility: Role of vascular endothelial growth factor. *Semin Oncol.* 2002 Dec;29(6Q):3–9. doi:10.1053/SONC.2002.37265

ZİV-AFLİBERCEPT

Cafer CIRIK [1]

MOLEKÜLER YAPI VE FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

Anjiyogenez, tümör gelişimi ve progresyonunda temel biyolojik süreçlerden biri olup, tümör dokusunun büyümesini sürdürebilmesi, çevre dokulara invazyon gösterebilmesi ve uzak organ metastazı oluşturabilmesi için yeni damar oluşumu gereklidir (1). Bu olay, başta vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ailesi olmak üzere çeşitli proanjiyojenik büyüme faktörleri ve sitokinlerin koordineli etkisiyle düzenlenmektedir (2). Son yirmi yılda elde edilen deneysel ve klinik veriler, VEGF aracılı sinyal iletiminin inhibisyonunun solid tümörlerde anjiyogenezin kontrol altına alınmasında etkili bir strateji olduğunu ortaya koymuş ve bu yaklaşım hedefe yönelik kanser tedavisinin temel bileşenlerinden biri haline gelmiştir.

Aflibercept, yalnızca VEGF-A'yı inhibe eden monoklonal antikorlardan farklı olarak, birden fazla VEGF ligandını hedeflemek amacıyla tasarlanmış rekombinant bir füzyon proteinidir. VEGF-A ve VEGF-B'nin yanı sıra plasental büyüme faktörünü (PlGF) de yüksek afiniteli biçimde bağlayabilmesi, anjiyojenik sinyal ağının daha kapsamlı şekilde baskılanmasına olanak sağlayarak teorik olarak daha güçlü ve uzun süreli bir antianjiyojenik etki oluşturur (3).

Molekül, insan VEGF reseptör-1'in (VEGFR-1) ikinci immünoglobulin (Ig) domeni ile VEGF reseptör-2'nin (VEGFR-2) üçüncü Ig domeninin, insan IgG1'in Fc bölgesiyle birleştirilmesi sonucu elde edilmiştir (3). Bu özgün yapı, dolaşımdaki VEGF ligandlarını yüksek bağlanma kapasitesiyle yakalayarak doğal reseptörlerle etkileşimlerini engeller ve bu nedenle "VEGF-trap" (VEGF tuzağı) olarak tanımlanan güçlü bir ligand yakalama mekanizması oluşturur.

Yaklaşık 115 kDa moleküler ağırlığa sahip olan aflibercept, intravenöz uygulamayı takiben doğrusal farmakokinetik özellikler sergiler. Ortalama eliminasyon yarı ömrü 5–6 gün olup eliminasyonu esas olarak retiküloendotelyal sistemde gerçekleşen proteolitik yıkım yoluyla sağlanır (4).

Metastatik kolorektal kanser tedavisinde önerilen standart kullanım şekli, FOLFIRI kemoterapi rejimi ile birlikte iki haftada bir uygulanan 4 mg/kg intravenöz infüzyondur.

ETKİ MEKANİZMASI

VEGF-A, VEGF-B ve plasental büyüme faktörü (PlGF), tümör anjiyogenezinin düzenlenmesinde merkezi rol oynayan proanjiyojenik ligandlardır. Bu moleküller, VEGFR-1 ve VEGFR-2 reseptörlerine bağlanarak PI3K/AKT ve MAPK başta olmak üzere çeşitli hücre içi sinyal yolaklarını aktive eder. Sonuçta endotelyal hücre proliferasyonu, migrasyonu ve yaşam süresi desteklenirken damar geçirgenliği artar; bunun sonucunda ise tümör dokusunda yapısal olarak düzensiz, hiperpermeabl ve fonksiyonel açıdan olgunlaşmamış bir vasküler ağ gelişir (1,2).

[1] Uzm. Dr., Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, doktorcafercirikhihi@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-8309-7789

DOI: 10.37609/akya.4435.c21766

meli, hematolojik düzelme sağlandıktan sonra yeniden başlanmalıdır. İlk kez derece 3 nötropeni gelişen hastalarda terapötik G-CSF kullanımı değerlendirilebilir. Nötropenik komplikasyon açısından yüksek risk taşıyan olgularda ise sonraki kürlerde sekonder G-CSF profilaksisi düşünülmelidir.

İshal ve Dehidratasyon

Aflibercept ile FOLFIRI kombinasyonu, özellikle yüksek dereceli ishal görülme sıklığını artırabilmektedir. İshal gelişmesi halinde erken dönemde antidiyareik tedavi başlanmalı, sıvı ve elektrolit kayıpları uygun şekilde yerine konulmalıdır. Klinik gereklilik durumunda FOLFIRI rejimine ait kemoterapi dozlarında düzenleme yapılması da tedavi yaklaşımının bir parçası olmalıdır.

Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

Aflibercept tedavisi sırasında bronkospazm, dispne, anjiyoödem ve anafilaksi gibi ciddi hipersensitivite reaksiyonları gelişebilir. Bu tür ağır reaksiyonlarda tedavi derhal kesilmeli ve gerekli acil tıbbi girişimler uygulanmalıdır. Hafif veya orta şiddette kızarıklık, döküntü, ürtiker ya da kaşıntı gelişmesi halinde ise tedavi geçici olarak durdurulabilir ve semptomlar düzeldikten sonra yeniden başlanması değerlendirilebilir. Gerektiğinde kortikosteroid ve antihistaminik tedavisi uygulanabilir. Önceki kürlerde aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişmiş hastalarda sonraki uygulamalar öncesinde premedikasyon yapılması düşünülebilir. Bununla birlikte, profilaktik tedavi uygulanmasına rağmen bazı hastalarda reaksiyonların tekrar edebileceği akılda tutulmalı ve yeniden tedavi kararı bireysel risk–yarar değerlendirmesi yapılarak verilmelidir.

Cerrahi Girişimler

VEGF inhibisyonunun yara iyileşmesini geciktirebilmesi nedeniyle büyük cerrahi girişimlerden sonra aflibercept tedavisine en az dört hafta süreyle başlanmaması ve cerrahi yaranın tamamen iyileştiğinin doğrulanması önerilmektedir (4). Santral venöz kateter yerleştirilmesi, biyopsi veya diş çekimi gibi minör girişimlerden sonra ise yara iyileşmesi tamamlandıktan sonra tedavi yeniden planlanabilir. Tedavi sırasında klinik açıdan anlamlı yara iyileşme bozukluğu gelişmesi halinde aflibercept kesilmelidir.

Çene Osteonekrozu

Aflibercept kullanan hastalarda çene osteonekrozu nadir olmakla birlikte bildirilmiş önemli komplikasyonlardan biridir. Bu olguların büyük kısmında hastaların daha önce veya eş zamanlı intravenöz bifosfonat tedavisi aldığı dikkati çekmektedir. Bu nedenle her iki tedavinin birlikte uygulanacağı hastalarda dikkatli olunmalıdır. Tedavi başlamadan önce kapsamlı bir diş muayenesi yapılması ve gerekli koruyucu diş hekimliği uygulamalarının tamamlanması önerilir. Mümkün olduğu ölçüde invaziv diş girişimlerinden kaçınılmalı; özellikle intravenöz bifosfonat öyküsü bulunan hastalarda bu konuda daha dikkatli davranılmalıdır.

Posterior Geri Dönüşümlü Ensefalopati Sendromu (PRES)

Temel faz III VELOUR çalışmasında posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu (PRES) bildirilmemiş olmakla birlikte, aflibercептin tek başına veya farklı kemoterapi rejimleri ile birlikte kullanıldığı diğer klinik çalışmalarda bu nadir nörolojik komplikasyon tanımlanmıştır. PRES; bilinç değişikliği, epileptik nöbet, baş ağrısı, bulantı, kusma ve görme bozuklukları gibi bulgularla ortaya çıkabilir. Klinik şüphe durumunda tanının manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile doğrulanması gerekir. PRES tanısı doğrulanan hastalarda aflibercept tedavisi kalıcı olarak sonlandırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. **Nature.** 2000;407(6801):249-257.
2. Ferrara N. VEGF and the quest for tumour angiogenesis factors. **Nat Rev Cancer.** 2002;2(10):795-803.
3. Holash J, Wiegand SJ, Yancopoulos GD. VEGF Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. **Proc Natl Acad Sci U S A.** 2002;99(17):11393-11398.
4. European Medicines Agency (EMA). **Zaltrap® (aflibercept): Summary of Product Characteristics (SmPC).** Amsterdam: European Medicines Agency; latest revision.
5. 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. **J Clin Oncol.** 2012;30(28):3499-3506.
6. Tabernero J, Van Cutsem E, Lakomy R, et al. Aflibercept versus placebo in combination with fluorouracil, leucovorin and irinotecan in the treatment of prior oxaliplatin-treated patients with metastatic colorectal cancer: prespecified

subgroup analyses from the VELOUR trial. **Eur J Cancer.** 2014;50(2):320-331.
7. Reck M, Kaiser R, Mellemgaard A, et al. Docetaxel plus aflibercept versus docetaxel plus placebo after platinum failure in patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (VITAL): a randomised, controlled phase III trial. **Ann Oncol.** 2014;25(6):1242-1249.
8. Tannock IF, Fizazi K, Ivanov S, et al. Aflibercept versus placebo in combination with docetaxel and prednisone for men with metastatic castration-resistant prostate cancer (VENICE): a phase III, double-blind randomised trial. **J Clin Oncol.** 2013;31(15):182-188.
9. Kindler HL, Ioka T, Richel DJ, et al. Axitinib plus gemcitabine versus placebo plus gemcitabine in advanced pancreatic cancer: a double-blind randomised phase III study. **J Clin Oncol.** 2011;29(26):3441-3447.*
10. Ranpura V, Pulipati B, Chu D, Zhu X, Wu S. Increased risk of high-grade hypertension with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: a meta-analysis. **Cancer.** 2010;116(11):2791-2799.

VALPROİK ASİT

Mert ÖZDEMİR [1]

MOLEKÜL

Valproik asit bir histon deasetilaz enzim inhibitörü olup başlıca nöroloji ve psikiyatri alanlarında kullanılmaktadır. Bunun yanında hematolojik ve onkolojik malignitelerde de etkili olabileceğine dair çalışmalar bulunmaktadır.

ETKİ MEKANİZMASI

Histon deasetilaz enzimleri(HDAC) çekirdek histonların amino ucuna yakın bölgede bulunan N-ε-asetillenmiş lizinden asetil grubunu uzaklaştırarak bir amid bağını keser ve histonun pozitif yükünü artırır. Bu elektrostatik değişim sonucunda nükleozomal DNA–histon etkileşimi güçlenir ve kromatin daha kompakt bir yapı kazanır. Bu durum da HDAC aracılı transkripsiyonel baskılanmanın temelini oluşturur.

Histon deasetilaz inhibitörleri (HDACi), HDAC üzerindeki asetillenmiş lizin substratı ile rekabete giren çinko bağlayıcı gruplar içerirler. Bir histon deasetilaz inhibitörü olan valproik asitte bu çinko bağlayıcı grup karboksilik asit yapısındadır.

Histon deasetilaz inhibitörleri tıbbın çeşitli alanlarında kullanılan moleküllerdir (1). Bu bölümde valproik asidin onkolojik alanda kullanım alanlarından kısaca bahsedilecektir

KLİNİK ÇALIŞMALAR

Valproik asit epilepsi, migren profilaksisi, bipolar bozukluk gibi durumlarda sıklıkla kullanılan bir moleküldür. Bununla birlikte hematolojik ve onkolojik alanlarda da deneysel/yardımcı kullanım alanları barındırmaktadır(1).

Kısa zincirli bir yağ asidi olan valproik asit ve analogları, farklı tümör hücre tiplerinin biyolojisini; diferansiyasyonunu indükleyerek, hücre çoğalmasını inhibe ederek, apoptozu ve immunojenisiteyi artırarak düzenlemektedir. Çok sayıda in vitro çalışma valproik aside duyarlı olduğu bilinen tümör hücre tiplerinin giderek arttığını göstermektedir. Valproik asidin diğer ilaçlarla kombine edilmesi geniş bir terapötik indeks elde edilmesini amaçlayan yeni ve umut verici bir yaklaşım olarak görülmektedir. Devam etmekte olan klinik çalışmalarda, valproik asidin tek başına ya da kombinasyonlar halinde kullanımı hem hematolojik hem de solid tümörlerde potansiyel bir tedavi seçeneği olabileceğini göstermektedir(2).

Anaplastik tiroid kanseri(ATC) medyan sağkalım süresi 5 aydan kısa olan ve etkili bir tedavi seçeneği bulunmayan son derece agresif bir malignitedir. Hastalar genellikle hormonal bozukluğa bağlı semptomlardan çok kitle etkisine bağlı bası semptomları ile klinik olarak prezente olurlar. Tiroid kanserlerinin çok az bir miktarını oluşturmasına rağmen tanı anında %20-50 hastanın metastatik, %90 hastanın da çevre dokulara invazyon ile prezente olması, genel sağkalımın düşük olması ATC tedavisinin önemini artırmaktadır(3).

Taksan grubu ilaçlar, anaplastik tiroid kanseri tedavisinin başlıca tedavisi olarak tanımlanmakta-

[1] Uzm. Dr., Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji BD., mo171634@gmail.com, ORCID iD: 0009-0002-1202-8775

DOI: 10.37609/akya.4435.c21767

altta yatan patofizyolojik mekanizmalara göre planlanmalıdır.

Tedavinin özellikle ilk aylarında daha belirgin olmak üzere, karaciğer fonksiyon testlerinin (AST, ALT, bilirubin) düzenli aralıklarla izlenmesi önerilmektedir. Hepatotoksisite riski; çocuk hastalarda, polifarmasi varlığında ve mitokondriyal hastalığı olan bireylerde daha yüksek olmakla birlikte erişkin hastalarda da dikkatli takip gerektirir. Klinik veya biyokimyasal hepatotoksisite gelişmesi durumunda ilacın kesilmesi ve alternatif tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi gereklidir.

Valproik asidin terapötik aralığının dar olması nedeniyle serum ilaç düzeylerinin izlenmesi toksisiteyi önlemede önemli bir araçtır. Özellikle doz artışı yapılan hastalarda veya klinik şüphe varlığında serum valproat düzeyinin ölçülmesi önerilmektedir.

Hiperamonyemik ensefalopati, valproik asit tedavisinin nadir ancak ciddi komplikasyonlarından biridir. Bu durum, valproatın üre siklusu üzerine inhibitör etkisi ile ilişkilidir. Klinik olarak bilinç değişikliği, letarji ve nörolojik bozulma ile prezente olabilir. Yönetimde ilk basamak ilacın kesilmesidir. Ek olarak L-karnitin replasmanı, amonyak düzeylerinin düşürülmesinde etkili bir tedavi seçeneğidir. Ağır vakalarda hemodiyaliz uygulanarak hem valproik asit hem de amonyak düzeylerinin hızlı şekilde azaltılması sağlanabilir (13).

Valproik asit kullanımına bağlı hematolojik yan etkiler arasında trombositopeni, trombosit fonksiyon bozukluğu ve nadiren koagülasyon faktörlerinde azalma yer almaktadır. Bu nedenle özellikle cerrahi girişim planlanan hastalarda trombosit sayısı, protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), fibrinojen ve von Willebrand faktör düzeylerinin değerlendirilmesi önerilmektedir. Klinik olarak kanama eğilimi saptanan hastalarda ilacın kesilmesi veya doz azaltımı düşünülmelidir.

Gastrointestinal yan etkiler (bulantı, kusma) genellikle hafif seyirli olup doz titrasyonu veya ilacın yemeklerle birlikte alınması ile kontrol altına alınabilir. Nörolojik yan etkiler arasında sedasyon, tremor ve baş dönmesi yer almakta olup, doz bağımlı olarak gelişir ve çoğu zaman doz azaltımı ile gerileyebilir.

Sonuç olarak, valproik asit tedavisinde yan etki yönetimi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Klinik izlem, düzenli laboratuvar değerlendirmeleri ve hasta bazlı risk faktörlerinin göz önünde bulundurulması, tedavinin güvenli ve etkin şekilde sürdürülmesini sağlar.

KAYNAKLAR

1. Martinet N, Bertrand P. Interpreting clinical assays for histone deacetylase inhibitors. Cancer Manag Res. 2011;3:117-41.
2. Blaheta RA, Michaelis M, Driever PH, Cinatl J, Jr. Evolving anticancer drug valproic acid: insights into the mechanism and clinical studies. Med Res Rev. 2005;25(4):383-97.
3. Spartalis E, Athanasiadis DI, Chrysikos D, Spartalis M, Boutzios G, Schizas D, et al. Histone Deacetylase Inhibitors and Anaplastic Thyroid Carcinoma. Anticancer Res. 2019;39(3):1119-27.
4. Catalano MG, Pugliese M, Gallo M, Brignardello E, Milla P, Orlandi F, et al. Valproic Acid, a Histone Deacetylase Inhibitor, in Combination with Paclitaxel for Anaplastic Thyroid Cancer: Results of a Multicenter Randomized Controlled Phase II/III Trial. Int J Endocrinol. 2016;2016:2930414.
5. Fushida S, Kaji M, Oyama K, Hirono Y, Nezuka H, Takeda T, et al. Randomized Phase II trial of paclitaxel plus valproic acid vs paclitaxel alone as second-line therapy for patients with advanced gastric cancer. Onco Targets Ther. 2015;8:939-41.
6. Caponigro F, Di Gennaro E, Ionna F, Longo F, Aversa C, Pavone E, et al. Phase II clinical study of valproic acid plus cisplatin and cetuximab in recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of Head and Neck-V-CHANCE trial. BMC Cancer. 2016;16(1):918.
7. Krauze AV, Myrehaug SD, Chang MG, Holdford DJ, Smith S, Shih J, et al. A Phase 2 Study of Concurrent Radiation Therapy, Temozolomide, and the Histone Deacetylase Inhibitor Valproic Acid for Patients With Glioblastoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015;92(5):986-92.
8. Raffoux E, Cras A, Recher C, Boëlle PY, de Labarthe A, Turlure P, et al. Phase 2 clinical trial of 5-azacitidine, valproic acid, and all-trans retinoic acid in patients with high-risk acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome. Oncotarget. 2010;1(1):34-42.
9. Bug G, Ritter M, Wassmann B, Schoch C, Heinzel T, Schwarz K, et al. Clinical trial of valproic acid and all-trans retinoic acid in patients with poor-risk acute myeloid leukemia. Cancer. 2005;104(12):2717-25.
10. Abaci A, Saygi M, Yis U, Demir K, Dirik E, Bober E. Metabolic alterations during valproic acid treatment: a prospective study. Pediatr Neurol. 2009;41(6):435-9.
11. Aggarwal A, Rastogi N, Mittal H, Chillar N, Patil R. Thyroid hormone levels in children receiving carbamazepine or valproate. Pediatr Neurol. 2011;45(3):159-62.
12. Verrotti A, D'Egidio C, Mohn A, Coppola G, Parisi P, Chiarelli F. Antiepileptic drugs, sex hormones, and PCOS. Epilepsia. 2011;52(2):199-211.
13. Wu J, Li J, Jing W, Tian X, Wang X. Valproic acid-induced encephalopathy: A review of clinical features, risk factors, diagnosis, and treatment. Epilepsy Behav. 2021;120:107967.
14. Dreifuss FE, Santilli N, Langer DH, Sweeney KP, Moline KA, Menander KB. Valproic acid hepatic fatalities: a retrospective review. Neurology. 1987;37(3):379-85.

15. Werlin SL, Fish DL. The spectrum of valproic acid-associated pancreatitis. Pediatrics. 2006;118(4):1660-3.
16. Gerstner T, Teich M, Bell N, Longin E, Dempfle CE, Brand J, et al. Valproate-associated coagulopathies are frequent and variable in children. Epilepsia. 2006;47(7):1136-43.
17. Nasreddine W, Beydoun A. Valproate-induced thrombocytopenia: a prospective monotherapy study. Epilepsia. 2008;49(3):438-45.
18. Ristić AJ, Vojvodić N, Janković S, Sindelić A, Sokić D. The frequency of reversible parkinsonism and cognitive decline associated with valproate treatment: a study of 364 patients with different types of epilepsy. Epilepsia. 2006;47(12):2183-5.
19. Pack AM, Oskoui M, Williams Roberson S, Donley DK, French J, Gerard EE, et al. Teratogenesis, Perinatal, and Neurodevelopmental Outcomes After In Utero Exposure to Antiseizure Medication: Practice Guideline From the AAN, AES, and SMFM. Neurology. 2024;102(11):e209279.

VORİNOSTAT

Melih AKPUNAR [1]

VORİNOSTAT'IN ETKİ MEKANİZMASI: EPİGENETİK DÜZENLEME ÜZERİNDEN ANTİKANSER AKTİVİTE

Kanser, yalnızca genetik mutasyonların birikimiyle değil, aynı zamanda epigenetik düzensizliklerle de karakterize edilen karmaşık bir hastalıktır. Epigenetik mekanizmalar, DNA dizisini değiştirmeden gen ifadelenmesini düzenler ve hücresel kaderi belirlemede kritik rol oynar. Bu mekanizmalar arasında histon modifikasyonları, özellikle asetilasyon ve deasetilasyon süreçleri, kromatin yapısını ve transkripsiyonel aktiviteyi doğrudan etkiler.Vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA), klinikte onaylanmış ilk histon deasetilaz inhibitörü (HDACi) olup, özellikle kutanöz T-hücreli lenfoma (CTCL) tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ilaç, kanser hücrelerinde bozulmuş epigenetik dengeyi yeniden düzenleyerek antitümör etki gösterir. Vorinostat'ın temel etkisi, HDAC enzimlerini inhibe ederek histonların hiperasetilasyonuna yol açmasıdır; bu durum gen ifadelenmesini yeniden programlar ve malign fenotipi baskılar.

Vorinostat'ın Moleküler Etki Mekanizması

1. HDAC İnhibisyonu ve Kromatin Yeniden Şekillenmesi

Vorinostat, başta Sınıf I ve Sınıf II HDAC'lar olmak üzere birçok HDAC izoformunu inhibe eder. HDAC aktivitesinin baskılanması sonucunda histon kuyruklarında asetil grupları birikir. Bu durum:

Kromatin yapısının gevşemesine (eukromatinleşme), transkripsiyonel olarak baskılanmış genlerin yeniden aktive olmasına,özellikle tümör baskılayıcı genlerin (örn. p21, p53 hedef genleri) ekspresyonunun artmasına neden olur. Böylece vorinostat, kanser hücrelerinde susturulmuş anti-proliferatif yolakları yeniden işler hale getirir.

2. Hücre Döngüsünün Durdurulması

Vorinostat, p21 (CDKN1A) ekspresyonunu artırarak siklin-bağımlı kinaz (CDK) komplekslerini inhibe eder. Bu etki, hücre döngüsünün özellikle G1 fazında durmasına yol açar. Kontrolsüz proliferasyon gösteren kanser hücrelerinde bu mekanizma, bölünmenin yavaşlatılması ve büyümenin baskılanması açısından kritik öneme sahiptir.

3. Apoptozun Tetiklenmesi

Vorinostat, hem intrinsik (mitokondriyal) hem de ekstrinsik apoptotik yolakları aktive eder. Bu süreçte:BAX/BCL-2 oranı pro-apoptotik yönde değişir,mitokondriden sitokrom-c salınımı artar,kaspaz kaskadı aktive olur.Sonuç olarak, vorinostat kanser hücrelerinde programlı hücre ölümünü indükleyerek tümör yükünü azaltır.

4. Hücresel Diferansiyasyonun İndüklenmesi

Birçok malign hücre, farklılaşmamış (undifferentiated) fenotipe sahiptir. Vorinostat, gen ekspresyon pro-

[1] Uzm. Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Onkoloji BD., dr.melihakpunar94@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-7070-5415

DOI: 10.37609/akya.4435.c21768

gin olabilir. Bu nedenle tedavi öncesinde bazal renal fonksiyonların değerlendirilmesi ve tedavi süresince düzenli izlem yapılması önerilmektedir. Eş zamanlı nefrotoksik ajan kullanımı bu riski artırabileceğinden dikkatli olunmalıdır.

Solunum sistemi ile ilişkili advers etkiler arasında öksürük (%11) ve üst solunum yolu enfeksiyonları (%11) yer almaktadır. Bu bulgular çoğunlukla hafif seyretmekle birlikte, özellikle immün sistemi baskılanmış hastalarda daha ciddi enfeksiyonlara ilerleyebilir. Bu nedenle enfeksiyon bulguları açısından yakın klinik takip ve gerektiğinde erken antibiyotik tedavisi önemlidir.

YAN ETKİ YÖNETİMİ

Kemik iliği baskılanması: Doza bağlı anemi ve trombositopeni görülebilir; dozun azaltılması veya tedavinin kesilmesi gerekebilir. Kan sayımları izlenmelidir (2 ay boyunca 2 haftada bir, daha sonra aylık olarak). Vorinostat'ı diğer histon deasetilaz inhibitörleri (örneğin, valproik asit) ile birlikte alan hastalarda şiddetli trombositopeniye bağlı gastrointestinal kanama bildirilmiştir; eş zamanlı histon deasetilaz inhibitörü tedavisi alan hastalarda trombosit sayımları daha sık izlenmelidir. Orta–ağır trombositopenide doz azaltımı veya tedaviye ara verilmesi,klinik gerekirse trombosit transfüzyonu verilmelidir. Semptomatik anemide eritroist replasmanı,enfeksiyon bulguları açısından nötropenik hastaların yakından izlenmesi lüzumu halinde koloni stimülan faktör verilmesi düşünülmelidir.

Merkezi sinir sistemi etkileri: Baş dönmesi veya yorgunluğa neden olabilir; hastaları zihinsel uyanıklık gerektiren işleri (örneğin, makine çalıştırmak veya araç kullanmak) yapmaktan kaçınmaları konusunda uyarmak gerekir. Hastaya enerji koruma stratejileri önerilmesi,uyku düzeninin değerlendirilmesi anemi, elektrolit bozukluğu veya enfeksiyon açısından laboratuvar kontrolü,şiddetli durumlarda doz modifikasyonu önerilir.

Gastrointestinal toksisite: Bulantı, kusma ve ishal görülebilir; antiemetik ve antidiyare ilaçları gerekebilir. Dehidratasyonu önlemek için sıvı ve elektrolit takviyesi yapılmalıdır. Tedaviye başlamadan önce mevcut bulantı, kusma ve ishal kontrol altına alınmalıdır. Bağırsak ameliyatından sonra iyileşmekte olan hastalarda anastomoz iyileşmesinde olumsuz olaylar meydana gelmiştir; bağırsak ameliyatı gerektiren hastalarda ameliyat öncesi ve sonrası dönemde dikkatli kullanılmalıdır. İlacın yemekle birlikte alınması,İshal durumunda sıvı-elektrolit dengesi takibi,Şiddetli veya persistan ishalde doz azaltımı veya geçici tedavi kesilmesi gerekir.Hepatit B virüsü taraması:. Kronik veya geçmiş HBV enfeksiyonunun saptanması, antiviral profilaksi gereksinimlerini, izlemeyi ve takibi belirlemek için bir risk değerlendirmesi gerektirir.

Hiperglisemi:Serum glukoz seviyeleri 2 ay boyunca 2 haftada bir, daha sonra aylık olarak veya klinik olarak gerekli görüldüğü şekilde izlenmelidir. Diyabetli hastalarda dikkatli kullanılmalıdır; diyet ve/veya antidiyabetik tedavi değişiklikleri gerektirebilir.

QTc uzaması: Tedaviden önce elektrokardiyogram görülmesi varsa elektrolit anormalliklerinin düzeltilmesi ve tedavi esnasında takip edilmesi gerekmektedir.Klinik olarak anlamlı Qt uzamasında tedavi kesilmelidir.

Tromboembolik olaylar: Pulmoner emboli ve derin ven trombozu (DVT) vakaları bildirilmiştir; özellikle trombotik olay öyküsü olan hastalarda belirti ve semptomlar açısından izleme yapılmalıdır.

Dermatolojik Yan Etkiler:Döküntü,pruritus,cilt kuruluğudur.Nemlendiriciler ve topikal tedaviler antihistaminikler şiddetli reaksiyonlarda dermatoloji görüşü alınması önerilir.

KAYNAKLAR

1. Mann BS, Johnson JR, Cohen MH, Justice R, Pazdur R. FDA approval summary: Vorinostat for treatment of advanced primary cutaneous T-cell lymphoma. The Oncologist. 2007;12(10):1247–1252.
2. Duvic M, Talpur R, Ni X, et al. Phase II trial of oral vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) for refractory cutaneous T-cell lymphoma. Blood. 2007;109(1):31–39.
3. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, et al. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncology. 2017;18(9):1192–1204.
4. Krug LM, Kindler HL, Calvert H, et al. Vorinostat in patients with advanced malignant pleural mesothelioma who have progressed on previous chemotherapy (VANTAGE-014). Journal of Clinical Oncology. 2015;33(23):2663–2670.
5. Dimopoulos M, Siegel DS, Lonial S, et al. Vorinostat plus bortezomib versus placebo plus bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (VANTAGE-088). Lancet Oncology. 2013;14(11):1129–1140.

6. Garcia-Manero G, Tambaro FP, Bekele NB, et al. Phase II study of vorinostat with idarubicin and cytarabine in acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome. Journal of Clinical Oncology. 2012;30(18):2204–2210.
7. SWOG S1203 Investigators. A randomized phase III trial of standard induction chemotherapy with or without vorinostat in acute myeloid leukemia. Leukemia. 2019.
8. Marks PA, Xu WS. Histone deacetylase inhibitors: Potential in cancer therapy. Journal of Cellular Biochemistry. 2009;107(4):600–608.
9. Bolden JE, Peart MJ, Johnstone RW. Anticancer activities of histone deacetylase inhibitors. Nature Reviews Drug Discovery. 2006;5(9):769–784.
10. Zolinza® (vorinostat) Prescribing Information. U.S. Food and Drug Administration.

BELİNOSTAT (PXD101)

Sibel OYUCU ORHAN [1]

GİRİŞ: EPİGENETİK TEDAVİDE BELİNOSTAT'IN YERİ

Kanser tedavisinde genetik mutasyonların hedeflenmesi son yirmi yılda büyük bir ivme kazanmış olsa da gen ifadesinin DNA dizisindeki değişiklikler olmaksızın düzenlenmesini ifade eden "epigenetik" mekanizmalar, özellikle hematolojik malignitelerde kritik bir terapötik alan olarak öne çıkmıştır. Bu alandaki en önemli oyunculardan biri, histon proteinlerinin asetilasyon durumunu değiştirerek kromatini yeniden yapılandıran Histon Deasetilaz (HDAC) inhibitörleridir. Belinostat (PXD101), bu sınıfın hidroksamat grubuna mensup, düşük molekül ağırlıklı ve güçlü bir "pan-HDAC" inhibitörü olarak geliştirilmiştir (1).

Belinostat, 2014 yılında ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından, nükseden veya refrakter (R/R) Periferik T Hücreli Lenfoma (PTCL) tedavisi için onaylanmıştır (2). Özellikle diğer tedavilere dirençli, prognozu kötü ve tedavi seçenekleri kısıtlı olan bu hasta grubunda gösterdiği etkinlik ve yönetilebilir toksisite profili, ilacı hematoloji pratiğinde önemli bir konuma taşımıştır (3). İlaç, sadece histonları değil, aynı zamanda transkripsiyon faktörleri, şaperon proteinleri (HSP90: Heat Shock Protein 90) ve yapısal proteinleri de asetilleyerek çoklu hücresel yolakları eş zamanlı olarak modüle etme yeteneğine sahiptir (4).

ETKİ MEKANİZMASI VE MOLEKÜLER BİYOLOJİ

Belinostatın antineoplastik etkisi, klasik sitotoksik ajanlardan farklı olarak, kanser hücresinin gen ekspresyon profilini "yeniden programlaması" üzerine kuruludur. İlaç, çinko bağımlı HDAC enzimlerinin katalitik bölgesindeki çinko iyonunu şelatlayarak enzimatik aktiviteyi durdurur (1).

Histon ve Kromatin Modifikasyonu

Histon deasetilaz enzimlerinin inhibisyonu, histon proteinlerinin (özellikle H3 ve H4) lizin kalıntılarında asetil gruplarının birikmesine neden olur (5). Bu durum, kromatin yapısının gevşemesine (ökromatin) ve cyclin dependent kinase inhibitor 1A (CDKN1A) gibi hücre döngüsünü durduran tümör baskılayıcı genlerin transkripsiyonel olarak aktif hale gelmesine yol açar. Sonuç olarak hücre döngüsü G2/M fazında durur ve apoptoz tetiklenir (6).

Histon Dışı Hedefler ve Protein Stabilitesi

Belinostatın etkisi sadece gen ekspresyonu ile sınırlı değildir. İlaç, HSP90 şaperon proteininin asetilasyonunu artırarak fonksiyonunu bozar (7). HSP90, birçok onko-proteinin (örneğin; raf-1, her2, BCR-ABL) stabilitesini sağladığından, inhibisyonu bu onkoproteinlerin proteozomal yıkımına neden olur (8). Ayrıca α-tübülin asetilasyonu üzerinden mikrotübül dinamiklerini de etkiler (4).

Yeni Keşfedilen Moleküler Hedefler ve Sinerji Mekanizmaları

Son dönemde yapılan ileri moleküler çalışmalar, belinostatın etkinliğinin altında yatan çok daha sofistike mekanizmaları ortaya çıkarmıştır:

[1] Doç. Dr., Bursa Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, sibeloyucu@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0001-8217-3471

DOI: 10.37609/akya.4435.c21769

Filtre Zorunluluğu: Uygulama setinde mutlaka 0.22 mikronluk inline filtre bulunmalıdır.

Stabilite Süreleri:

- Sulandırılan ilaç (flakonda): Oda sıcaklığında (15-25 °C) en fazla 12 saat.
- Seyreltilen ilaç (infüzyon torbasında): Hazırlama süresi dahil toplam 36 saat içinde uygulanmalıdır.

SONUÇ VE GELECEK PERSPEKTİFİ

Belinostat (PXD101), histon deasetilaz inhibitörleri sınıfının üçüncü ve en yeni üyesi olarak hematoloji pratiğine girmiş, özellikle PTCL tedavisinde önemli bir boşluğu doldurmuştur (27). BELIEF çalışması ile kanıtlanan etkinliği, ilacı sadece palyatif bir seçenek olmaktan çıkarıp, kök hücre nakline giden yolda güvenilir bir "köprü" ajanı haline getirmiştir (3). İlacın en ayırt edici özelliği, sınıfındaki diğer ajanlara (Vorinostat, Panobinostat) kıyasla sahip olduğu üstün güvenlik profilidir. 2025 yılında yayınlanan geniş çaplı farmakovijilans analizleri, belinostatın düşük dağılım hacmi (Vd) ve BRD4 proteini üzerindeki etkisizliği sayesinde "kemik iliği dostu" (düşük trombositopeni riski) olduğunu ve hERG kanallarını bloke etmediği için kardiyak açıdan güvenli olduğunu moleküler düzeyde doğrulamıştır (14). Belinostatın onayı faz 2 verilere dayanmakla birlikte, ilacın CHOP rejimi ile kombinasyonunun (Bel-CHOP) standart tedaviye üstünlüğünü araştıran Faz 3 CRESCENDO çalışması (NCT06072131) halen devam etmektedir. Ancak Belinostatın hikayesi sadece PTCL ile sınırlı kalmayacaktır. 2023-2025 yılları arasında yayınlanan çalışmalar, ilacın geleceğini "Kişiselleştirilmiş Tıp" ve "Solid Tümör Kombinasyonları" ekseninde yeniden şekillendirmektedir:

1. **IDH1 Mutant Gliomalar:** Belinostatın, IDH1 mutasyonu taşıyan beyin tümörlerinde DNA onarım mekanizmalarını (RAD51) çökerterek sentetik letalite yarattığı keşfedilmiştir. Bu bulgu, nöro-onkolojide hedefe yönelik HDAC kullanımının kapısını aralamaktadır (12).
2. **KRAS Mutant Akciğer Kanseri:** İlacın, KRAS mutant hücrelerin oksidatif stres savunmasını (NRF2 yolağı) yıkarak metabolik bir kriz yarattığı gösterilmiştir. Bu, "tedavi edilemez" denilen KRAS mutant tümörler için yeni bir umut vadetmektedir (11).
3. **İmmünoterapi Sinerjisi:** Belinostatın tümör hücrelerinde CXCL1 ve diğer stres ligandlarını artırarak, tümörü natural killer hücrelerinin saldırısına açık hale getirdiği (soğuk tümörü sıcak tümöre çevirdiği) yönündeki veriler, immünoterapi kombinasyonlarının (checkpoint inhibitörleri ile) önünü açmaktadır (13, 28).
4. **Platin Direncinin Kırılması:** Over kanserinde gösterilen "platin re-sensitizasyonu" (BelCaP rejimi), epigenetik tedavilerin kemoterapi direncini kırmadaki rolünün en somut klinik kanıtı olarak literatürde yerini almıştır (23).

Sonuç olarak belinostat; sadece bir lenfoma ilacı değil, doğru hasta seçimi (biyobelirteçler) ve akılcı kombinasyonlarla kanser hücresinin metabolik ve epigenetik adaptasyonunu kıran stratejik bir moleküldür.

KAYNAKLAR

1. Steele NL, Plumb JA, Vidal L, et al. A phase 1 pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the histone deacetylase inhibitor belinostat in patients with advanced solid tumors. Clin Cancer Res. 2008;14(3):804-10. https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-07-1786.
2. Poole RM. Belinostat: first global approval. Drugs. 2014;74(13):1543-54. https://doi.org/10.1007/s40265-014-0275-8.
3. O'Connor OA, Horwitz S, Masszi T, et al. Belinostat in Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma: Results of the Pivotal Phase II BELIEF (CLN-19) Study. J Clin Oncol. 2015;33(23):2492-9. https://doi.org/10.1200/jco.2014.59.2782.
4. Molife LR, de Bono JS. Belinostat: clinical applications in solid tumors and lymphoma. Expert Opin Investig Drugs. 2011;20(12):1723-32. https://doi.org/10.1517/13543784.2011.629604.
5. Plumb JA, Finn PW, Williams RJ, et al. Pharmacodynamic response and inhibition of growth of human tumor xenografts by the novel histone deacetylase inhibitor PXD101. Mol Cancer Ther. 2003;2(8):721-8.
6. Sferra R, Pompili S, Festuccia C, et al. The possible prognostic role of histone deacetylase and transforming growth factor β/Smad signaling in high grade gliomas treated by radio-chemotherapy: a preliminary immunohistochemical study. Eur J Histochem. 2017;61(2):2732. https://doi.org/10.4081/ejh.2017.2732.
7. Qian X, LaRochelle WJ, Ara G, et al. Activity of PXD101, a histone deacetylase inhibitor, in preclinical ovarian cancer studies. Mol Cancer Ther. 2006;5(8):2086-95. https://doi.org/10.1158/1535-7163.Mct-06-0111.
8. Qian X, Ara G, Mills E, et al. Activity of the histone deacetylase inhibitor belinostat (PXD101) in preclinical models of

prostate cancer. Int J Cancer. 2008;122(6):1400-10. https://doi.org/10.1002/ijc.23243.
9. Northfelt D, Marschke R, Bonnem E, et al. A phase Ib/II study of PXD101 alone and in combination with 5-fluorouracil in patients with advanced solid tumors. Journal of Clinical Oncology. 2007;25:3501-. https://doi.org/10.1200/jco.2007.25.18_suppl.3501.
10. Yeh KH, Cheng AL, Wan JP, et al. Down-regulation of thymidylate synthase expression and its steady-state mRNA by oxaliplatin in colon cancer cells. Anticancer Drugs. 2004;15(4):371-6. https://doi.org/10.1097/00001813-200404000-00010.
11. Peter RM, Sarwar MS, Mostafa SZ, et al. Histone deacetylase inhibitor belinostat regulates metabolic reprogramming in killing KRAS-mutant human lung cancer cells. Mol Carcinog. 2023;62(8):1136-46. https://doi.org/10.1002/mc.23551.
12. Chang CM, Ramesh KK, Huang V, et al. Mutant Isocitrate Dehydrogenase 1 Expression Enhances Response of Gliomas to the Histone Deacetylase Inhibitor Belinostat. Tomography. 2023;9(3):942-54. https://doi.org/10.3390/tomography9030077.
13. Han XL, Du J, Zheng YD, et al. CXCL1 Clone Evolution Induced by the HDAC Inhibitor Belinostat Might Be a Favorable Prognostic Indicator in Triple-Negative Breast Cancer. Biomed Res Int. 2021;2021:5089371. https://doi.org/10.1155/2021/5089371.
14. Begum R, Parsons JL, Jones AM. Adverse drug reaction profiles of histone deacetylase inhibitors. Sci Rep. 2025;15(1):35880. https://doi.org/10.1038/s41598-025-19717-w.
15. Thompson CA. Belinostat approved for use in treating rare lymphoma. Am J Health Syst Pharm. 2014;71(16):1328. https://doi.org/10.2146/news140056.
16. Agarwal N, McPherson J, Bailey H, et al. A phase I clinical trial of the effect of belinostat on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. Cancer chemotherapy and pharmacology. 2016;77. https://doi.org/10.1007/s00280-015-2934-1.
17. Sawas A, Ma H, Shustov A, et al. Characterizing the belinostat response in patients with relapsed or refractory angioimmunoblastic T-cell lymphoma. Leuk Lymphoma. 2020;61(8):2003-7. https://doi.org/10.1080/10428194.2020.1753044.
18. Foss F, Advani R, Duvic M, et al. A Phase II trial of Belinostat (PXD101) in patients with relapsed or refractory peripheral or cutaneous T-cell lymphoma. Br J Haematol. 2015;168(6):811-9. https://doi.org/10.1111/bjh.13222.
19. Cashen A, Juckett M, Jumonville A, et al. Phase II study of the histone deacetylase inhibitor belinostat (PXD101) for the treatment of myelodysplastic syndrome (MDS). Ann Hematol. 2012;91(1):33-8. https://doi.org/10.1007/s00277-011-1240-1.
20. Shah RR. Safety and Tolerability of Histone Deacetylase (HDAC) Inhibitors in Oncology. Drug Saf. 2019;42(2):235-45. https://doi.org/10.1007/s40264-018-0773-9.
21. Mackay HJ, Hirte H, Colgan T, et al. Phase II trial of the histone deacetylase inhibitor belinostat in women with platinum resistant epithelial ovarian cancer and micropapillary (LMP) ovarian tumours. Eur J Cancer. 2010;46(9):1573-9. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.02.047.
22. Dizon DS, Damstrup L, Finkler NJ, et al. Phase II activity of belinostat (PXD-101), carboplatin, and paclitaxel in women with previously treated ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer. 2012;22(6):979-86. https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e31825736fd.
23. Dizon DS, Blessing JA, Penson RT, et al. A phase II evaluation of belinostat and carboplatin in the treatment of recurrent or persistent platinum-resistant ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 2012;125(2):367-71. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.02.019.
24. Balasubramaniam S, Redon CE, Peer CJ, et al. Phase I trial of belinostat with cisplatin and etoposide in advanced solid tumors, with a focus on neuroendocrine and small cell cancers of the lung. Anticancer Drugs. 2018;29(5):457-65. https://doi.org/10.1097/cad.0000000000000596.
25. Xu K, Ramesh K, Huang V, et al. Final Report on Clinical Outcomes and Tumor Recurrence Patterns of a Pilot Study Assessing Efficacy of Belinostat (PXD-101) with Chemoradiation for Newly Diagnosed Glioblastoma. Tomography. 2022;8(2):688-700. https://doi.org/10.3390/tomography8020057.
26. Allen PB, Lechowicz MJ. Hematologic toxicity is rare in relapsed patients treated with belinostat: a systematic review of belinostat toxicity and safety in peripheral T-cell lymphomas. Cancer Manag Res. 2018;10:6731-42. https://doi.org/10.2147/cmar.S149241.
27. Reimer P. New developments in the treatment of peripheral T-cell lymphoma - role of Belinostat. Cancer Manag Res. 2015;7:145-51. https://doi.org/10.2147/cmar.S85351.
28. Fang Y, Zheng R, Xiao Y, et al. Machine learning-based diagnostic and prognostic models for breast cancer: a new frontier on the clinical application of natural killer cell-related gene signatures in precision medicine. Front Immunol. 2025;16:1581982. https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1581982.

ROMİDEPSİN

Çağla KARAOĞLU [1]

MOLEKÜL (KISA BİLGİ – TANIMLAMA)

Romidepsin, epigenetik düzenleyiciler sınıfında yer alan ve sınıf I histon deasetilaz (HDAC) izoformlarını selektif olarak inhibe eden bir siklik tetrapeptittir. Streptomyces sp. tarafından doğal olarak sentezlenen bir metabolittir. FDA tarafından 2009 yılında kutanoz T-hücreli lenfoma (CTCL) ve 2011 yılında relaps/refrakter periferal T-hücreli lenfoma (PTCL) tedavisinde onaylanmıştır (1,2). Romidepsin, tek ajan olarak intravenöz yolla uygulanmakta olup genellikle ikinci basamak veya sonraki basamak tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Özellikle kemoterapiye dirençli T-hücreli lenfomalarda etkili bir seçenektir.

ETKİ MEKANİZMASI

Romidepsin, histon deasetilaz (HDAC) enzimlerinin özellikle sınıf I izoformları üzerinde selektif inhibisyon yapan bir HDAC inhibitörüdür. Bu enzimler, histon proteinlerinin lizinden asetil gruplarını uzaklaştırılmasını katalize eder. Böylece kromatin yapısının sıkılaşmasını ve gen ekspresyonunun baskılanmasını sağlarlar. HDAC'ların inhibisyonu ise kromatin yapısını daha gevşek hâle getirir, transkripsiyonel aktiviteyi artırır ve tümör baskılayıcı genlerin yeniden ekspresyonuna olanak tanır (1,2).

Romidepsin, hücre içinde sistein içeren bir disülfid bağının indirgenmesiyle aktif forma dönüşür. Bu aktif form, HDAC enzimlerinin katalitik bölgesine bağlanır ve çinko-bağımlı aktif bölgeyi bloke eder. Böylece hücre siklusu durdurulur (hücre döngüsünün G1 ve G2/M fazlarında), farklılaşma indüklenir ve başta apoptoz olmak üzere çeşitli hücre ölümü yolları aktive edilir (3).

Ayrıca HDAC inhibisyonu, non-histon proteinlerin (örn. p53, HSP90, α-tubulin) de fonksiyonlarını değiştirerek sinyal iletim yollarında aksamaya yol açabilir. Bu durum, özellikle T-hücreli lenfomalarda immün regülasyonu etkileyerek terapötik etkiye katkı sağlar (2,3).Öncelikli CYP3A4 ile olmak üzere hepatik metabolize edilen ve yarı ömrü yaklaşık 3 saat olan bir ilaçtır(7). Sonuç olarak Romidepsin; epigenetik regülasyonu yeniden programlayarak, tümör hücrelerinde proliferasyonu baskılar ve apoptozu uyarır. Bu özellikleriyle özellikle agresif seyirli ve tedaviye dirençli T-hücreli lenfomalarda önemli bir hedefe yönelik ajan olarak kullanılmaktadır.

KLİNİK ÇALIŞMALAR

Romidepsin ile yürütülen çalışmalarda, özellikle periferal ve kutanoz T-hücreli lenfomalarda(CTCL) etkinlik verileri ön plandadır. Coiffier ve ark. tarafından yapılan çok merkezli Faz 2 çalışmada, relaps/refrakter PTCL tanılı 130 hasta değerlendirilmiştir. Romidepsin, 28 günlük süreçte gün 1, 8 ve 15'te 14 mg/m² dozunda uygulanmıştır. Objektif yanıt oranı (ORR) %25, tam yanıt (CR) oranı %15, medyan PFS 4.0 ay ve

[1] Uzm. Dr., Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Onkoloji BD., caglakaraoglu@uludag.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-1737-4469

DOI: 10.37609/akya.4435.c21770

transfüzyonu gerektirecek düzeyde trombositopeni gelişirse tedaviye ara verilmesi ve grade 1 düzeyine gerilediğinde 10mg/m²'ye doz azaltılarak yeniden başlanması önerilir. Benzer şekilde, nötropeni geliştiğinde ve özellikle grade 3–4 nötropeni veya febril nötropeni durumunda tedavi arası verilmesi ve grade 1'e gerilediğinde 10mg/m² olarak başlanması önerilir(7,8). Doz azaltımına rağmen tekrarlayan 3. veya 4. derece toksisite durumunda ilacın kalıcı olarak kesilmesi önerilir(7).

Bulantı ve kusma gelişme riski orta olduğundan, romidepsin uygulamalarında profilaktik antiemetik tedavi (örn. 5-HT3 antagonistleri) verilmesi sıkça kullanılan bir profilaktik yaklaşımdır. Yorgunluk için spesifik farmakolojik bir tedavi olmamakla birlikte, altta yatan nedenlerin (anemi, enfeksiyon, elektrolit dengesizliği) dışlanması ve semptom yönetimi önemlidir.

Romidepsin tedavisi süresince elektrolit düzeyleri (özellikle potasyum ve magnezyum) yakından takip edilmeli ve tedavi öncesi normal sınırlarda olması sağlanmalıdır. Hipokalemi (<3.5 mmol/L) veya hipomagnezemi (<1.8 mg/dL) tespit edildiğinde, intravenöz veya oral replasman uygulanmalı, bu parametreler düzeltilene kadar tedavi ertelenmelidir. Bu durum özellikle QTc uzaması riski açısından önemlidir. Bir frekans tanımlanmamış olsa da QTc uzaması gözlemlenmiştir; QTc uzaması öyküsü olan, konjenital uzun QT sendromu olan, QT aralığını uzattığı bilinen ilaçları kullanan veya önceden var olan kalp hastalığı olan hastalarda dikkatli olunmalıdır(7). Tedavi öncesi ve tedavi sırasında düzenli aralıklarla EKG ile QTc değerlendirmesi yapılmalıdır. QTc >500 ms saptandığında ilaç geçici olarak kesilmeli, nedenler düzeltilmeden tekrar başlanmamalıdır.

Doz azaltımı genellikle başlangıç dozu olan 14 mg/m²'nin 10 mg/m²'ye düşürülmesi şeklinde yapılır(7). Doz azaltımı sonrası tolere edilmemesi durumunda tedavi sonlandırılması önerilir.

Son olarak, nötropenik hastalarda enfeksiyon riski göz önünde bulundurularak, febril semptomlar gelişmesi halinde erken antibiyotik tedavisi ve kültür alınması önerilmektedir. İmmünsüpresyonu yüksek hastalarda, özellikle daha önce multiple tedavi almış hastalarda antifungal veya antiviral profilaksi gerekliliği hasta bazında değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Coiffier B, Pro B, Prince HM, et al. Results from a pivotal, open-label, phase II study of romidepsin in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma after prior systemic therapy. *J Clin Oncol*. 2012;30(6):631–636. doi:10.1200/JCO.2011.37.4223
2. Piekarz RL, Frye R, Prince HM, et al. Phase 2 trial of romidepsin in patients with peripheral T-cell lymphoma. *Blood*. 2011;117(22):5827–5834. doi:10.1182/blood-2010-10-312603
3. Piekarz RL, Frye AR, Turner M, et al. Phase 2 trial of romidepsin in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(32):5410–5417. doi:10.1200/JCO.2008.21.6150
4. Marchi E, O'Connor OA, Kim YH, et al. Romidepsin and pralatrexate combination in relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma: final results from a phase I/II study. *Clin Cancer Res*. 2021;27(4):1068–1076. doi:10.1158/1078-0432.CCR-20-3262
5. Bachy E, Camus V, Thieblemont C, et al. Romidepsin Plus CHOP Versus CHOP in Patients With Previously Untreated Peripheral T-Cell Lymphoma: Results of the Ro-CHOP Phase III Study (Conducted by LYSA). J Clin Oncol. 2022;40(3):242–251. doi:10.1200/JCO.21.01815
6. Duvic M, Vu J, Foss FM, et al. Durable responses to romidepsin in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2013;31(19):2738–2743. doi:10.1200/JCO.2012.47.0467
7. UpToDate. "Romidepsin: Drug information." Accessed October 2025. Available at: https://www.uptodate.com
8. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines. T-Cell Lymphomas, Version 2.2025.

TRASTUZUMAB EMTANSİN

Bahattin Engin KAYA [1]

MOLEKÜL

Trastuzumab emtansin (T-DM1), insan epidermal büyüme faktörü 2 (HER2) reseptörüne yönelik monoklonal antikor trastuzumabın, güçlü bir mikrotübül inhibitörü olan DM1(maytansinoid türevi) ile kovalent olarak birleştirildiği bir antikor-ilaç konjugatı (ADC)'dır. Trastuzumab ve DM1, stabil bir tiyoeter linker aracılığıyla birleştirilmiştir; bu sayede DM1, hedef hücre içine alınana kadar antikora bağlı kalır. T-DM1 molekülü, ortalama 3,5 adet DM1 molekülünü her bir trastuzumab antikoruna bağlayacak şekilde tasarlanmıştır (1,2). Yaklaşık 148 kDa molekül ağırlığındaki T-DM1, damar yoluyla uygulandığında plazmada trastuzumab benzeri bir farmakokinetik davranış sergiler. Faz I çalışmalarında maksimum tolere dozu 3.6 mg/kg Q3W (her 3 haftada bir) olarak belirlenmiştir. Bu dozda T-DM1'in yarı ömrü yaklaşık 4 gün olup, serbest DM1'in dolaşımdaki düzeyi çok düşüktür (<10 ng/mL) (3).

ETKİ MEKANİZMASI

T-DM1'in etki mekanizması, hem antikorun hedefe yönelik etkilerini hem de taşıdığı kemoterapötik ajan DM1'in hücre içi etkisini içerir. Trastuzumab emtansin, HER2 reseptörünün ekstrasellüler domainine yüksek afiniteyle bağlanır. Bu bağlanma, HER2 aracılı sinyal yolaklarını bloke ederek hücre proliferasyonunu azaltır ve HER2'nin hücre dışı parçalanmasını engelleyerek reseptör yoğunluğunu korur. T-DM1 bağlı HER2 reseptör kompleksi, hücre tarafından endositoz yoluyla içeri alınır. Endozomal-lizozomal sistem içerisinde trastuzumab-antikor parçası proteolitik enzimlerle yıkılır; böylece DM1, aktif katabolit formunda hücre sitozolüne salınır. Bu aktif DM1, tıpkı vinka alkaloidlerine benzer biçimde mikrotübüllere bağlanarak polimerizasyonu ve mikrotübül dinamiklerini inhibe eder. Sonuçta mitoz durdurulur ve hücreler G2/M fazında apoptoza uğrar (4).

Trastuzumabın IgG1 yapısı sayesinde, T-DM1 ayrıca immün sistem hücrelerini aktive ederek antikor bağımlı hücresel sitotoksisite oluşturmaya katkıda bulunur. Böylece T-DM1, hem hedef reseptör blokajı hem de hücre içine yönlendirilmiş kemoterapi yoluyla antitümör etki gösterir. ADC teknolojisinin bir prototipi sayılan T-DM1, HER2-pozitif hücrelerde yüksek seçicilikle etki ederek normal dokularda göreceli olarak daha az hasar bırakmayı amaçlar. T-DM1'in suda çözünmeyen DM1 yükü, hücre içine alınıp lizozomal yıkım gerçekleşene kadar moleküle bağlı kalır; bu nedenle komşu hücrelere "bystander" etkisi minimaldir. İlacın ana eliminasyon yolu hepatobilier sistemdir; DM1 metabolitleri büyük oranda safrayla atılır. Şiddetli karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda T-DM1 çalışılmamıştır ve bu hasta gruplarında dikkatli kullanılmalıdır (4).

Bununla birlikte, direnç gelişimi çeşitli mekanizmalarla mümkündür: Hedef hücrede HER2 ekspresyonunun azalması veya HER2 gen amplifikasyonunun kaybı, T-DM1'in etkinliğini azaltabilir. Ayrıca, kanser hücrelerinde ilacın lizozomal ayrışma ve et-

[1] Uzm. Dr., Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, md.enginkaya@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-3414-5596

DOI: 10.37609/akya.4435.c21771

T-DM1 başlanmadan önce doğurganlık çağındaki kadınlarda gebelik testi yapılmalı ve tedavi süresince etkili kontrasepsiyon uygulanmalıdır., T-DM1'in son dozundan sonra kadınların en az 7 ay daha gebe kalmamaları önerilir.

KAYNAKLAR

1. Barok M, Joensuu H, Isola J. Trastuzumab emtansine: mechanisms of action and drug resistance. Breast Cancer Research [Internet]. 2014 Mar 5;16(2):209. Available from: https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/bcr3621
2. García-Alonso S, Ocaña A, Pandiella A. Trastuzumab Emtansine: Mechanisms of Action and Resistance, Clinical Progress, and Beyond. Trends Cancer. 2020 Feb;6(2):130–46.
3. Krop IE, Beeram M, Modi S, Jones SF, Holden SN, Yu W, et al. Phase I Study of Trastuzumab-DM1, an HER2 Antibody-Drug Conjugate, Given Every 3 Weeks to Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology. 2010 Jun 1;28(16):2698–704.
4. Peddi PF, Hurvitz SA. Trastuzumab Emtansine: The First Targeted Chemotherapy for Treatment of Breast Cancer. Future Oncology. 2013 Mar 31;9(3):319–26.
5. Krop IE, Beeram M, Modi S, Jones SF, Holden SN, Yu W, et al. Phase I Study of Trastuzumab-DM1, an HER2 Antibody-Drug Conjugate, Given Every 3 Weeks to Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology. 2010 Jun 1;28(16):2698–704.
6. Hurvitz SA, Dirix L, Kocsis J, Bianchi G V., Lu J, Vinholes J, et al. Phase II Randomized Study of Trastuzumab Emtansine Versus Trastuzumab Plus Docetaxel in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Metastatic Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology. 2013 Mar 20;31(9):1157–63.
7. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. New England Journal of Medicine. 2012 Nov 8;367(19):1783–91.
8. Krop IE, Kim SB, Martin AG, LoRusso PM, Ferrero JM, Badovinac-Crnjevic T, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017 Jun;18(6):743–54.
9. Perez EA, Barrios C, Eiermann W, Toi M, Im Y, Conte P, et al. Trastuzumab emtansine with or without pertuzumab versus trastuzumab with taxane for human epidermal growth factor receptor 2–positive advanced breast cancer: Final results from MARIANNE. Cancer. 2019 Nov 15;125(22):3974–84.
10. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. New England Journal of Medicine. 2019 Feb 14;380(7):617–28.
11. Geyer CE, Untch M, Huang CS, Mano MS, Mamounas EP, Wolmark N, et al. Survival with Trastuzumab Emtansine in Residual HER2-Positive Breast Cancer. New England Journal of Medicine. 2025 Jan 16;392(3):249–57.
12. Krop IE, Im SA, Barrios C, Bonnefoi H, Gralow J, Toi M, et al. Trastuzumab Emtansine Plus Pertuzumab Versus Taxane Plus Trastuzumab Plus Pertuzumab After Anthracycline for High-Risk Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Early Breast Cancer: The Phase III KAITLIN Study. Journal of Clinical Oncology. 2022 Feb 10;40(5):438–48.
13. Hurvitz SA, Martin M, Jung KH, Huang CS, Harbeck N, Valero V, et al. Neoadjuvant Trastuzumab Emtansine and Pertuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer: Three-Year Outcomes From the Phase III KRISTINE Study. Journal of Clinical Oncology. 2019 Sep 1;37(25):2206–16.
14. Tolaney SM, Tayob N, Dang C, Yardley DA, Isakoff SJ, Valero V, et al. Adjuvant Trastuzumab Emtansine Versus Paclitaxel in Combination With Trastuzumab for Stage I HER2-Positive Breast Cancer (ATEMPT): A Randomized Clinical Trial. Journal of Clinical Oncology. 2021 Jul 20;39(21):2375–85.
15. Montemurro F, Delaloge S, Barrios CH, Wuerstlein R, Anton A, Brain E, et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and brain metastases: exploratory final analysis of cohort 1 from KAMILLA, a single-arm phase IIIb clinical trial. Annals of Oncology. 2020 Oct;31(10):1350–8.
16. Thuss-Patience PC, Shah MA, Ohtsu A, Van Cutsem E, Ajani JA, Castro H, et al. Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): an international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study. Lancet Oncol. 2017 May;18(5):640–53.
17. Li BT, Shen R, Buonocore D, Olah ZT, Ni A, Ginsberg MS, et al. Ado-Trastuzumab Emtansine for Patients With *HER2* -Mutant Lung Cancers: Results From a Phase II Basket Trial. Journal of Clinical Oncology. 2018 Aug 20;36(24):2532–7.
18. Jebbink M, de Langen AJ, Monkhorst K, Boelens MC, van den Broek D, van der Noort V, et al. Trastuzumab-Emtansine and Osimertinib Combination Therapy to Target HER2 Bypass Track Resistance in EGFR Mutation-Positive NSCLC. JTO Clin Res Rep. 2023 Apr;4(4):100481.
19. Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP, Im SA, Jacot W, Ganju V, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet. 2023 Jan;401(10371):105–17.
20. Kowalczyk L, Bartsch R, Singer CF, Farr A. Adverse Events of Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in the Treatment of HER2-Positive Breast Cancer Patients. Breast Care. 2017;12(6):401–8.
21. Genentech, Inc. KADCYLA (ado-trastuzumab emtansine) prescribing information. South San Francisco, CA: Genentech; 2013. Available from: U.S. Food and Drug Administration. Available from: www.fda.gov/medwatch.
22. Kosmin M, Makris A, Jawad N, Woolf D, Miles D, Padhani AR. Splenic Enlargement and Bone Marrow Hyperplasia in Patients Receiving Trastuzumab-Emtansine for Metastatic Breast Cancer. Target Oncol. 2017 Apr 21;12(2):229–34.
23. Krop IE, Suter TM, Dang CT, Dirix L, Romieu G, Zamagni C, et al. Feasibility and Cardiac Safety of Trastuzumab Emtansine After Anthracycline-Based Chemotherapy As (neo)Adjuvant Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Early-Stage Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology. 2015 Apr 1;33(10):1136–42.
24. Harbeck N, Gluz O, Christgen M, Braun M, Kuemmel S, Schumacher C, et al. Abstract S5-03: Final analysis of WSG-ADAPT HER2+/HR+ phase II trial: Efficacy, safety, and predictive markers for 12-weeks of neoadjuvant TDM1 with or without endocrine therapy versus trastuzumab+endocrine therapy in HER2-positive hormone-receptor-positive early breast cancer. Cancer Res. 2016 Feb 15;76(4_Supplement):S5-03-S5-03.

25. Krop IE, LoRusso P, Miller KD, Modi S, Yardley D, Rodriguez G, et al. A Phase II Study of Trastuzumab Emtansine in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Metastatic Breast Cancer Who Were Previously Treated With Trastuzumab, Lapatinib, an Anthracycline, a Taxane, and Capecitabine. Journal of Clinical Oncology. 2012 Sep 10;30(26):3234–41.
26. Hurvitz SA, Dirix L, Kocsis J, Bianchi G V., Lu J, Vinholes J, et al. Phase II Randomized Study of Trastuzumab Emtansine Versus Trastuzumab Plus Docetaxel in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Metastatic Breast Cancer. Journal of Clinical Oncology. 2013 Mar 20;31(9):1157–63.
27. Burris HA, Rugo HS, Vukelja SJ, Vogel CL, Borson RA, Limentani S, et al. Phase II Study of the Antibody Drug Conjugate Trastuzumab-DM1 for the Treatment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) –Positive Breast Cancer After Prior HER2-Directed Therapy. Journal of Clinical Oncology. 2011 Feb 1;29(4):398–405.

TRASTUZUMAB DERUKSTEKAN

Mehmet Nuri BAŞER [1]

1. MOLEKÜL

Trastuzumab Derukstekan (T-DXd), trastuzumab ile aynı amino asit dizisine sahip bir anti-insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (anti-HER2) insanlaştırılmış monoklonal immünoglobulin G1 antikoru (MAAL-9001) ile kanser hücrelerinde ve tümör mikroçevresinde sitotoksik ilacın salınımına izin vermek için artmış katepsinler tarafından seçici olarak ayrılan, ayrılabilir bir maleimid tetrapeptit bağlayıcı ve yüksek inhibitör potansiyeline sahip bir DNA topoizomeraz I inhibitörü olan eksatekan türevi MAAA-1181a'dan (DXd) oluşan bir antikor-ilaç konjugatıdır (ADC) (1).

2. ETKİ MEKANİZMASI

Molekülün yapısal özellikleri, etki mekanizmasını doğrudan şekillendirir; T-DXd, hedeflenen HER2 pozitif hücrelere bağlandıktan sonra hem sinyal iletimini bozar hem de hücre içinde sitotoksik etkinin ortaya çıkmasını sağlar. T-DXd, yüksek ilaç/antikor oranı (8:1) içermesi nedeniyle, sitotoksik ilacın yüksek konsantrasyonda hedef hücrelere verilmesine olanak tanır (2). T-DXd'nin anti-HER2 bileşeni, tümör hücrelerinin yüzeyinde yer alan HER2 reseptörlerini bularak özgül olarak bağlanır (3). Bağlanmanın ardından, T-DXd endositoz yoluyla tümör hücresinin içine alınır (4). Hücre içine girdikten sonra, tetrapeptit bağlayıcı, kanser hücrelerinde artmış miktarda bulunan lizozomal katepsinler tarafından seçici olarak kesilir (5). Tetrapeptit bağlayıcının kesilmesi ile açığa çıkan derukstekan yükü, topoizomeraz I inhibisyonu yoluyla, insan DNA topoizomeraz I ve DNA ile kararlı bir kompleks oluşturarak çift sarmallı DNA hasarına neden olarak sitotoksik etkilerini gösterir (5). Bu DNA hasarı sonucunda, apoptoz meydana gelir ve tümör hücresi proliferasyonun inhibisyonu sağlanır (5,6). T-DXd'nin etki mekanizmasının önemli bir özelliği, salınan derukstekan yükünün zar geçirgen olması nedeniyle, ilacın yalnızca hedeflenen HER2 pozitif hücrelerde değil, aynı zamanda çevredeki komşu hücrelerde de etkili olmasını sağlayarak HER2 ekspresyon düzeyinden bağımsız bir çevresel hücre öldürme etkisi "bystander effect" oluşturmasıdır (7). Çevresel hücre öldürme etkisi, mekansal olarak sınırlı olup, yalnızca HER2 pozitif hücrelerin komşusu olan hücrelerde meydana gelirken uzak tümör bölgelerinde meydana gelmez. Bu durum sistemik toksisite olasılığını azaltan bir unsur olarak değerlendirilebilir (8). T-DXd'nin antitümör etkinliği, aynı zamanda hücre içi sinyal yollarını ve immün aracılı mekanizmaları hedefleyen çok yönlü bir biyolojik etki profili de içerir. İn vitro çalışmalar, antikor bağımlı hücresel sitotoksisiteyi (ADCC) indüklediğini ve fosforile Akt'yi inhibe ederken, Chk1 ve Histon H2A.X'in fosforilasyonunu artırarak HER2'ye özgü hücre büyümesi inhibisyonunu ve deoksiribonükleoik asit (DNA)hasarını sağladığını göstermiştir (9,10). Ayrıca, T-DXd'in antikor kısmı FcγRIIIa'ya ve tamamlayıcı C1q'ya bağlanarak hücre içi metabolik yolların sinyallenmesini engeller (11). T-DXd'nin diğer bir katkısı, topoizomeraz I kes-

[1] Uzm. Dr., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Tıbbı Onkoloji BD., mehmetnuribaser@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-1809-5581

DOI: 10.37609/akya.4435.c21772

ilerleme riski yüksek hastalarda kortikosteroid başlanması önerilmektedir. Tedaviye genellikle en az 4 haftalık kademeli doz azaltımı eşlik etmelidir. Derece 1 İAH/pnömonit tanısı sonrası klinik semptomlar, nabız oksimetresi ve toraks BT ile yakın izlem önerilir. T-DXd'nin yeniden başlatılması; advers olay 28 gün içinde Derece 0'a gerilerse aynı dozda, daha geç düzelirse bir doz seviyesi azaltılarak tedaviye devam edilmelidir (31)

Tekrarlayan derece 1 İAH/pnömonit olgularında, ilk olayda uygulanan yönetim stratejileri sürdürülmelidir: T-DXd geçici olarak kesilmeli, sistemik kortikosteroidler ve/veya ampirik anti-enfektif tedavi başlanmalıdır. T-DXd'nin yeniden uygulanmasına ilişkin karar, tedavi yanıtı, alternatif seçeneklerin mevcudiyeti ve pulmoner toksisitenin seyri dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir. Hafif seyirli ve hızla düzelen olgularda daha sık izlemle tedaviye yeniden başlanabilirken, iyileşmenin uzadığı veya etkili alternatiflerin bulunduğu durumlarda tedavinin kalıcı olarak sonlandırılması değerlendirilmelidir (31).

5.6.2. Derece 2 ve 3/4 İnterstisyel Akciğer Hastalığı/Pnömonit Yönetimi

Derece 2 veya daha yüksek İAH/pnömonit gelişen hastalarda T-DXd tedavisi kalıcı olarak sonlandırılmalı ve sistemik kortikosteroid tedavisine derhal başlanmalıdır. Steroid tedavisi, klinik ve radyolojik bulgular tamamen düzelene kadar veya en az 14 gün sürdürülmeli, ardından en az 4 hafta veya daha uzun sürede kademeli olarak azaltılmalıdır. Derece ≥2 İAH/pnömonit tanısı konulduğunda, yüksek doz sistemik kortikosteroidler standart yaklaşımı oluşturur. Enfeksiyöz etiyolojinin tam olarak dışlanamadığı durumlarda ampirik antibiyotik tedavisi eklenmesi düşünülebilir. Ayrıca, özellikle yüksek doz veya pulse steroid alan hastalarda, Pneumocystis jirovecii pnömonisi profilaksisi ve sitomegalovirüs (CMV) reaktivasyonu açısından izlem önerilmelidir (31).

KAYNAKLAR

1. Ogitani Y, Aida T, Hagihara K, Yamaguchi J, Ishii C, Harada N, et al. DS-8201a , A Novel HER2-Targeting ADC with a Novel DNA Topoisomerase I Inhibitor , Demonstrates a Promising Antitumor Efficacy with Differentiation from T-DM1. Clin Cancer Res. 2016;22(20):5097–108.
2. Nakada T, Masuda T, Naito H, Yoshida M, Ashida S, Morita K, et al. Novel antibody drug conjugates containing exatecan derivative-based cytotoxic payloads. Bioorg Med Chem Lett [Internet]. 2016;26(6):1542–5. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.02.020
3. Kawakami T, Yamazaki K. Recent progress in treatment for HER2-positive advanced gastric cancer. Cancers (Basel). 2024;16(9):1747.
4. Al Musaimi O. Peptide Therapeutics : Unveiling the Potential against Cancer — A Journey through 1989. Cancers (Basel). 2024;16(5):1032.
5. Franchina M, Pizzimenti C, Fiorentino V, Martini M, Ricciardi GRR, Silvestris N, et al. Low and Ultra-Low HER2 in Human Breast Cancer : An Effort to Define New Neoplastic Subtypes. Int J Mol Sci. 2023;24(16):12795.
6. Linehan AS, Fitzpatrick OM, Morris PG. Profile of Trastuzumab Deruxtecan in the Management of Patients with HER2-Positive Unresectable or Metastatic Breast Cancer: An Evidence-Based Review. Breast Cancer (Dove Med Press). 2021;13:151–159.
7. Mezni E, Vicier C, Guerin M, Sabatier R, Bertucci F, Gonçalves A. New Therapeutics in HER2-Positive Advanced Breast Cancer : Towards a Change in Clinical Practices ? Cancers (Basel). 2020;12(6):1573.
8. Ariga S. History and Future of HER2-Targeted Therapy for Advanced Gastric Cancer. J Clin Med. 2023;12(10):3391.
9. Nagayama A, Vidula N, Ellisen L, Bardia A. Novel antibody – drug conjugates for triple negative breast cancer. Ther Adv Med Oncol. 2020;12:1758835920915980.
10. Shah NM, Meric-Bernstam F. The present and future of precision oncology and tumor-agnostic therapeutic approaches. Oncologist. 2025;30(6):oyaf152.
11. Escrivá-de-Romaní S, Vega KS, Marmolejo DH, Saura C. Systemic Therapy for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: Current and Future Trends. Cancers (Basel). 2022;15(1):51.
12. OH, Kyoung-Seok et al. Trastuzumab deruxtecan reprograms immune response by stimulating cGAS-STING pathway in gastric cancer cells. Cancer Res.2024;84(6 Suppl):2599.
13. Oh KS, Nam AR, Bang JH, Jeong Y, Choo SY, Kim HJ, et al. Immunomodulatory effects of trastuzumab deruxtecan through the cGAS - STING pathway in gastric cancer cells. Cell Commun Signal. 2024;22(1):518.
14. Uzunparmak B, Haymaker C, Raso G, Masciari S, Wang L, Lin H, et al. HER2-low expression in patients with advanced or metastatic solid tumors. Ann Oncol. 2023;34(11):1035-1046.
15. Van Cutsem E, Bang YJ, Feng-Yi F, Xu JM, Lee KW, Jiao SC, et al. HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer. Gastric Cancer. 2015;18(3):476-484.
16. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. N Engl J Med. 2020;382(25):2419–30.
17. Van Cutsem E, di Bartolomeo M, Smyth E, Chau I, Park H, Siena S, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients in the USA and Europe with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer with disease progression on or after a trastuzumab-containing regimen (DESTINY-Gastric02): primary and updated analyses from a single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2023;24(7):744-756.
18. Shitara K, Van Cutsem E, Gümüş M et al. Trastuzumab Deruxtecan or Ramucirumab plus Paclitaxel in Gastric Cancer. N Engl J Med. 2025;393(4):336–48.
19. Onitilo AA, Engel JM, Greenlee RT, Mukesh BN. Breast cancer subtypes based on ER/PR and HER2 expression: comparison of clinicopathologic features and survival. Clin Med Res. 2009;7(1–2):4–13.
20. Modi S, Saura C, Yamashita T et al. Trastuzumab Deruxtecan

in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 2020;382(7):610–21.
21. André F, Park YH, Kim SB, Takano T, Im SA, Borges G, et al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet. 2023;401(10390):1773–85.
22. Cortés J, Kim SB, Chung WP, Im S, Park YH, Hegg R, et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. N Engl J Med. 2022;386(12):1143–54.
23. Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP, Im SA, Jacot W, Ganju V, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2023;401(10371):105-117.
24. Modi S, Jacot W, Yamashita T et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2022;387(1):9–20.
25. Bardia A, Hu X, Dent R et al. Trastuzumab Deruxtecan after Endocrine Therapy in Metastatic Breast Cancer. N Engl J Med. 2024;391(22):2110–22.
26. Tolaney SM, Jiang Z, Zhang Q, Barroso-Sousa R, Park YH, Rimawi MF, et al. Trastuzumab deruxtecan plus pertuzumab for HER2-positive metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2026;394(6):551-562.
27. Loibl S, Park YH, Shao Z, Huang CS, Barrios C, Abraham J, et al. Trastuzumab deruxtecan in residual HER2-positive early breast cancer. N Engl J Med. 2026;394(9):845-857.
28. Dranitsaris G, Molassiotis A, Clemons M, Roeland E, Schwartzberg L, Dielenseger P, et al. The development of a prediction tool to identify cancer patients at high risk for chemotherapy- induced nausea and vomiting. Ann Oncol. 2017;28(6):1260–7.
29. Ciruelos E, García-Sáenz J, Gavilá J, Martín M, Rodríguez CA, Rodríguez-Lescure Á, et al. Safety profile of trastuzumab deruxtecan in advanced breast cancer: Expert opinion on adverse event management. Clin Transl Oncol. 2024;26(7):1539-1548.
30. Dunnill CJ, Al-Tameemi W, Collett A, Haslam IS GN. A Clinical and Biological Guide for Understanding Chemotherapy- Induced Alopecia and Its Prevention. Oncologist. 2018;23(1):84–96.
31. Chiu JWY, Lee SC, Ho JCM, Park YH, Chao TC, Kim SB, et al. Clinical Guidance on the Monitoring and Management of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd)-Related Adverse Events: Insights from an Asia-Pacific Multidisciplinary Panel. Drug Saf. 2023;46(10):927–949.
32. Dent SF, Morse A, Burnette S, Guha A, Moore H. Cardiovascular Toxicity of Novel HER2 - Targeted Therapies in the Treatment of Breast Cancer. Curr Oncol Rep. 2021;23(11):128.
33. Johkoh T, Lee KS, Nishino M, Travis WD, Ryu JH, Lee HY, et al. Chest CT Diagnosis and Clinical Management of Drug-related Pneumonitis in Patients Receiving Molecular Targeting Agents and Immune Checkpoint Inhibitors: A Position Paper from the Fleischner Society. Radiology. 2021;298(3):550–566.
34. Guo Z, Ding Y, Wang M, Liu J, Zhai Q, Du Q. Safety of trastuzumab deruxtecan: A meta-analysis and pharmacovigilance study. J Clin Pharm Ther. 2022;47(11):1837–1844.
35. Tamura K, Tsurutani J, Takahashi S, Iwata H, Krop IE, Redfern C, et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive breast cancer previously treated with trastuzumab emtansine : a dose-expansion , phase 1 study. Lancet Oncol. 2019;20(6):816–26.
36. Bardia A, Harnden K, Mauro L, Pennisi A, Armitage M. Clinical Practices and Institutional Protocols on Prophylaxis , Monitoring , and Management of Selected Adverse Events Associated with Trastuzumab Deruxtecan. Oncologist. 2022;27(8):637–45.
37. Stankowicz M, Harnden K. Management of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting with Trastuzumab Deruxtecan : A Case Series. Breast Care. 2021;16(4):408–11.
38. Rugo HS, Bianchini G, Cortes J, Henning JW, Untch M. Optimizing treatment management of trastuzumab deruxtecan in clinical practice of breast cancer. ESMO Open. 2022;7(4):100553.
39. Bianchini G, Arpino G, Biganzoli L, Lonardi S, Puglisi F, Santini D, et al. Emetogenicity of Antibody-Drug Conjugates (ADCs) in Solid Tumors with a Focus on Trastuzumab Deruxtecan : Insights from an Italian Expert Panel. Cancers (Basel). 2022;14(4):1022.
40. Chapman EJ, Di Martino E., Edwards Z, Black K, Maddocks M, Bennett MI. Practice review : Evidence-based and effective management of fatigue in patients with advanced cancer. Palliat Med. 2022;36(1):7–14.
41. Mustian KM, Alfano CM, Heckler C et al. Comparison of Pharmaceutical, Psychological, and Exercise Treatments for Cancer-Related Fatigue: A Meta-analysis. JAMA Oncol. 2017;3(7):961–8.
42. Berger AM, Mooney K. Dissemination and Implementation of Guidelines for Cancer-Related Fatigue. J Natl Compr Canc Netw. 2016;14(11):1336–1338.
43. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. Clin Nutr. 2021;40(5):2898–2913.
44. de Souza APS, da Silva LC, Fayh APT. Nutritional Intervention Contributes to the Improvement of Symptoms Related to Quality of Life in Breast Cancer Patients Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy: A Randomized Clinical Trial. Nutrients. 2021;13(2):589.
45. Limon-Miro AT, Lopez-Teros V, Astiazaran-Garcia H. Dietary Guidelines for Breast Cancer Patients : A Critical Review. Adv Nutr. 2017;8(4):613–23.
46. Demissei BG, Hubbard RA, Zhang L, Smith AM, Sheline K, McDonald C, et al. Changes in Cardiovascular Biomarkers With Breast Cancer Therapy and Associations With Cardiac Dysfunction. J Am Heart Assoc. 2020;9(2):e014708.
47. Conte P, Ascierto PA, Patelli G, Danesi R, Vanzulli A, Sandomenico F, et al. Drug-induced interstitial lung disease during cancer therapies : expert opinion on diagnosis and treatment. ESMO Open. 2022;7(2):100404.

SACİTUZUMAB GOVİTECAN

Ali Fuat GÜRBÜZ [1]

ETKİ MEKANİZMASI

SG, topoizomeraz 1 inhibitörü SN-38 bölünebilir bir bağlayıcı aracılığıyla bağlanmış, insanlaştırılmış bir Trop-2 monoklonal antikorundan oluşan bir antikor ilaç konjugatıdır **(1,2).** Trop-2, birçok epitel kanser hücre yüzeyinde yüksek oranda ifade edilen bir transmembran glikoproteindir **(3).** Trop-2, kanser hücresi büyümesiyle ilişkilidir ve meme kanseri hücrelerinde (ÜNMK hücreleri dahil) tespit edilmiştir. SG, Trop-2'ye bağlanır ve hücre içine alınır; SN-38, tümörlerde hem hücre içinde hem de tümör mikroçevresinde salınarak deoksiriboz nükleik asit (DNA) hasarına, apoptoza ve hücre ölümüne yol açar **(4).**

Trop-2, hücresel proliferasyonun, invazyonun ve metastazın düzenlenmesinde rol oynayan kalsiyum sinyal yolaklarında yer alan membran glikoproteinidir. Trop-2 aşırı ekspresyonu, agresif fenotip ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Antikor–ilaç konjugatlarının (AİK) etkinliği, ilaç-antikor oranına ve bağlayıcı teknolojisine bağlıdır. SG, hidrofilik bir bağlayıcı ile SN-38'i taşıyarak stabilize dağılım sağlar. SG'nın yarı ömrü 11–14 saat arasında olup, tümör dokusunda spesifik birikim ve yavaş salınım karakteristiği gösterir. Potansiyel direnç mekanizmaları ise Trop-2 ekspresyon kaybı, Efflux pompa aktivasyonu, UDP-glukuronoziltransferaz 1A1 (UGT1A1) varyantları ve tümör hücresi ilaç alımının azalmasıdır **(5).**

KLİNİK ÇALIŞMALAR

SG'nın klinik etkinliği, modern onkolojide AİK temelli tedavilerin giderek artan rolünü somutlaştıran bir dizi faz-III çalışma ile kapsamlı şekilde ortaya konmuştur. Bu çalışmalar sadece SG'nın hedefe yönelik tedaviler sınıfındaki yerini belirlemekle kalmamış, aynı zamanda Trop-2 hedeflemesinin klinik faydasını doğrulayarak, kemoterapi sonrası direnç gelişmiş hasta popülasyonlarında bile anlamlı sağkalım kazanımları sağlayabileceğini göstermiştir.

ASCENT çalışması, mÜNMK'de en az iki basamak sistemik kemoterapi almış 468 hasta üzerinde yürütülen randomize faz III bir çalışmadır ve SG, hekimin seçimi kemoterapiye belirgin üstünlüğünü göstermiştir. SG, medyan progresyonsuz sağkalımı (PFS) 4,8 aya karşı 1,7 ay (HR: 0,41, p<0,001), medyan genel sağkalımı (OS) 11,8 aya karşı 6,9 ay (HR: 0,51, p<0,001) uzatarak anlamlı fayda sağlamıştır. Objektif yanıt oranı (ORR) SG kolunda %35, kemoterapi kolunda %5 bulunmuştur ve yanıt süresi ortalama 6,3 ay iken kemoterapide 3,6 ay olarak ölçülmüştür. Trop-2 ekspresyon düzeyi, yaş, karaciğer metastazı varlığı ve önceki tedavi yoğunluğundan bağımsız şekilde fayda görülmüştür. Toksik etkiler yönetilebilir düzeyde olup en sık görülen grade 3–4 yan etki nötropeni olmuştur (%51). ASCENT çalışması, mÜNMK'nin ileri basamaklarında SG'yi standart bir faz III düzeyinde güçlü bir tedavi seçeneği olarak konumlandırmıştır **(6).**

[1] Uzm. Dr., Konya Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, dr.alifuatgurbuz@hotmail.com , ORCID iD: 0000-0003-1455-471X

DOI: 10.37609/akya.4435.c21773

KAYNAKLAR

1. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Trodelvy (sacituzumab govitecan) approval summaries for metastatic TNBC (2020), metastatic urothelial carcinoma (2021), and HR+/HER2– metastatic breast cancer (2023). FDA Oncology Drug Approvals.
2. Goldenberg DM, Cardillo TM, Govindan SV, et al. Trop-2 targeted therapy: Mechanism of action of sacituzumab govitecan. *Clinical Cancer Research*. 2015;21(20):4760–4768.
3. Fong D, Moser P, Krammel C, et al. Trop-2 is widely expressed in epithelial cancers and its expression correlates with disease aggressiveness. *International Journal of Cancer*. 2008;123(10):2370–2377.
4. Ocean AJ, Starodub AN, Bardia A, et al. Sacituzumab govitecan in metastatic epithelial cancers. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(19):2141–2148.
5. Bendell JC, Domchek SM, Burstein HJ, et al. Sacituzumab govitecan pharmacokinetics, metabolism, and UGT1A1-related toxicity considerations. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2021;87(4):445–456.
6. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (ASCENT). *New England Journal of Medicine*. 2021;384:1529–1541. doi:10.1056/NEJMoa2028485
7. ESMO 2025 Congress, Late-breaking abstract (ASCENT-03) — Sacituzumab govitecan vs chemotherapy in first-line metastatic TNBC (PD-L1 negative). European Society for Medical Oncology.
8. ESMO 2025 — KEYNOTE-D19 / ASCENT-04 first results: Sacituzumab govitecan + pembrolizumab vs chemotherapy + pembrolizumab in PD-L1+ metastatic TNBC. European Society for Medical Oncology.
9. Rugo HS, Bardia A, Tolaney SM, et al. TROPiCS-02: Sacituzumab Govitecan vs physician's choice chemotherapy in HR+/HER2– metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(13):1476–1486. doi:10.1200/JCO.22.00814
10. Powles T, Gupta S, Sonpavde G, et al. TROPiCS-04 phase III study of Sacituzumab Govitecan in metastatic urothelial carcinoma. *Lancet Oncology*. 2024;25:102–114.
11. European Medicines Agency (EMA). Trodelvy: EPAR – Product Information. London: EMA; 2024.
12. Takahashi H, Tanaka M, Sasaki Y, et al. Safety profile of sacituzumab govitecan: a systematic review and meta-analysis. Cancer Treat Rev. 2024;123:102864.
13. Bardia A, Mayer IA, Diamond JR, et al. Efficacy and Safety of Anti–Trop-2 ADC Sacituzumab Govitecan in Patients With Refractory TNBC. J Clin Oncol. 2017;35:2141-8.
14. Nakashoji A, Sasaki T, et al. Real-world hematologic toxicity of sacituzumab govitecan in metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2023;197:645-654.
15. Innocenti F, Undevia SD, et al. Genetic variants in UGT1A1 and irinotecan toxicity. J Clin Oncol. 2004;22:1382-8.
16. Rugo HS, Bardia A, Tolaney SM, et al. Safety of Sacituzumab Govitecan in HR+/HER2- and TNBC: Gastrointestinal Adverse Events. Clin Breast Cancer. 2023;23:155-164.
17. Smith SA, Govindan R. Mechanistic basis of SN-38–induced gastrointestinal toxicity. Front Oncol. 2022;12:934512.
18. Gilead Sciences. Trodelvy (Sacituzumab Govitecan-hziy) Prescribing Information. Foster City, CA; 2024.
19. Friedman LS, Keeffe EB. Handbook of Liver Disease. 4th ed. Philadelphia (PA): Elsevier; 2017. ISBN: 978-0-323-47874-8.
20. Trodelvy HCP Safety Guide. Gilead Medical Affairs; 2024.
21. Scappaticci FA, et al. Infection risk during anticancer therapy and supportive management. J Oncol Pharm Pract. 2021;27:858-866.
22. DailyMed. Sacituzumab Govitecan-hziy Injection Label. National Library of Medicine; Updated 2024.
23. Dogan M, Yamada M, et al. Infusion-related and hypersensitivity reactions in ADC therapy. Support Care Cancer. 2023;31:4211-4220.
24. Stone CA, Trubiano JA, et al. Mechanisms and incidence of polysorbate 80 hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7(4):1533-1538
25. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. Version 2024.
26. Gennari A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2021;32(12):1475-1495.
27. Guarin G, Netzel A, Flores KM, Cumpelik A, Bose R. Sacituzumab-govitecan-induced severe acute tubulointerstitial nephritis requiring hemodialysis. BMC Nephrol. 2024;25(1):402. doi:10.1186/s12882-024-03828-z [PubMed 39522022]
28. Pentsuk N, van der Laan JW. An interspecies comparison of placental antibody transfer: new insights into developmental toxicity testing of monoclonal antibodies. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2009;86(4):328-344. doi:10.1002/bdrb.20201 [PubMed 19626656]
29. Ocean AJ, Starodub AN, Bardia A, et al. Sacituzumab govitecan (IMMU-132), an anti-Trop-2-SN-38 antibody-drug conjugate for the treatment of diverse epithelial cancers: safety and pharmacokinetics. Cancer. 2017;123(19):3843-3854. doi:10.1002/cncr.30789 [PubMed 28558150]
30. 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.
31. Freifeld A, Bow EJ, Sepkowitz K, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 2011;52(4):427-31.
32. Crawford J, Caserta C, Roila F. Hematopoietic growth factors: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol.* 2010;21(Suppl 5):v248-51.
33. Benson AB, Ajani JA, Catalano RB, et al. Recommended guidelines for the treatment of neutropenic enterocolitis. *Cancer.* 2004;100(9):1928-36.
34. Wilson J, Yothers G, Lembersky B, et al. Anemia incidence and management in metastatic cancer patients receiving chemotherapy. *Oncologist.* 2020;25(3):e523-31.
35. Andreyev HJN, et al. Diarrhoea induced by cancer treatment. *BMJ.* 2005;330:87-92.
36. Benson AB, et al. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment–related diarrhea. *J Clin Oncol.* 2004;22(14):2918-26.
37. Stein A, Voigt W, Jordan K. Chemotherapy-induced diarrhea: pathophysiology, frequency and guideline-based management. *Ther Adv Med Oncol.* 2010;2(1):51-63.
38. European Medicines Agency (EMA). Trodelvy — Summary of Product Characteristics. EMA; 2024.
39. Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med.* 2008;358(23):2482-94.
40. Navari RM. Treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Biomed Res Int.* 2015;2015:1-9.
41. Miteva M, Tosti A. Chemotherapy-induced hair loss. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(5):e37-47.
42. Bower JE. Cancer-related fatigue—Mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014;11(10):597-609.
43. Friedman LS, Keeffe EB. Handbook of Liver Disease. 4th ed. Elsevier; 2017.

44. Chung CH. Managing premedications and the risk for reactions to monoclonal antibodies. *Oncologist.* 2008;13(6):725-32.
45. Tamura K, Tsurutani J, Takahashi S, et al. Safety of antibody-drug conjugates with respect to pulmonary toxicity. *Cancer Treat Rev.* 2021;99:102239.
46. Castells M. Hypersensitivity reactions to chemotherapy. *J Allergy Clin Immunol Practice.* 2021;9(2):713-27.
47. Goldenberg DM, Sharkey RM. Sacituzumab govitecan mechanisms and rationale as a targeted therapy. *Expert Opin Biol Ther.* 2020;20(9):965-78.
48. Trodelvy (sacituzumab govitecan) — Prescribing Information. Gilead Sciences; 2023.
49. Griggs JJ, Mangu PB, Anderson H, et al. Appropriate chemotherapy dosing for obese adult cancer patients: ASCO clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2012;30(13):1553-61.
50. Lemieux J, Maunsell E. Chemotherapy-induced alopecia and the use of scalp cooling. *Support Care Cancer.* 2013;21(9):2565-73.

DATOPOTAMAB DERUKSTEKAN (DATO-DXD)

Tuğçe ULAŞLI [1]

GİRİŞ

Antikor–ilaç konjugatları (ADC'ler), sitotoksik ajanların tümör hücrelerine seçici olarak taşınması yoluyla, konvansiyonel kemoterapilere kıyasla etkinliği artırmayı ve toksisiteyi azaltmayı amaçlayan hedefe yönelik tedavilerdir (21,22). Günümüzde çeşitli solid tümörlerin tedavisinde kullanılan onaylı ADC'ler arasında trastuzumab emtansin (T-DM1), trastuzumab derukstekan (T-DXd), sakituzumab govitekan, mirvetuksimab soravtansin ve tisotumab vedotin yer almaktadır. Bu ajanlar, farklı tümör tiplerinde elde edilen klinik başarılar sayesinde ADC'lerin onkolojide giderek artan önemini ortaya koymaktadır (21,22). Bu bağlamda, TROP-2 hedefli yeni nesil ADC'lerden biri olan Dato-DXd, özellikle meme ve akciğer kanseri başta olmak üzere çeşitli solid tümörlerde umut verici bir tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır.

MOLEKÜL BİLGİSİ

Dato-DXd, TROP-2'yi hedefleyen bir monoklonal antikor ile yüksek potense sahip bir topoizomeraz I inhibitörünün konjugasyonundan oluşan bir ADC'dir. Klinik uygulamada intravenöz infüzyon yoluyla uygulanmakta olup önerilen doz 6 mg/kg'dır; 90 kg ve üzerindeki hastalarda maksimum doz 540 mg olacak şekilde üç haftada bir uygulanması önerilmektedir.

Bu ajan, Daiichi Sankyo tarafından geliştirilen deruxtecan (DXd) platformu üzerine inşa edilmiştir. Söz konusu platform, yüksek sitotoksik potansiyele sahip topoizomeraz I inhibitörü sitotoksik yükünün, dolaşımda stabil kalabilen ancak tümör hücresi içerisinde lizozomal enzimler aracılığıyla etkin şekilde ayrışabilen bir linker ile monoklonal antikora bağlanmasına olanak tanır.

Bu tasarım, sitotoksik yükün sistemik maruziyetini sınırlarken, TROP-2 ekspresyonu gösteren tümör hücrelerine selektif taşınmasını ve hücre içi salınımını sağlar. Böylece klasik kemoterapilere kıyasla daha hedefe yönelik bir sitotoksik etki oluşturulurken, terapötik indeksin artırılması ve tedaviye bağlı toksisitelerin azaltılması amaçlanmaktadır (1-4). Bu özellik, antijen ekspresyonunun heterojen olduğu tümörlerde bile etkinlik sağlayabilen önemli bir avantajdır.

ETKİ MEKANİZMASI

TROP-2, TACSTD2 geni tarafından kodlanan bir transmembran glikoprotein olup meme, akciğer ve diğer birçok epitelyal tümörde yüksek düzeyde eksprese edilmektedir. Dato-DXd, TROP-2'ye bağlandıktan sonra ADC–reseptör kompleksi hücre içine internalize edilir ve lizozomal yıkım sürecinde bağlayıcının parçalanmasıyla topoizomeraz I inhibitörü sitotoksik yük hücre içine salınır.

Serbest kalan sitotoksik yük, DNA replikasyonu sırasında topoizomeraz I aracılı DNA onarımını inhibe ederek çift zincir kırıkları, hücre döngüsü arresti ve sonuçta apoptoza yol açar. Bunun yanı sıra sitotoksik yükünün membran geçirgenliği, antijen ekspresyonu-

[1] Arş Gör Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., drtugceulasli@gmail.com, ORCID iD: 0009-0007-6074-7391

DOI: 10.37609/akya.4435.c21774

Toksisite	İlk yaklaşım	Devam / yeniden başlama
Stomatit	Steroidli gargara, oral hijyen, semptomatik destek	Grade 2+ ise ara ver; düzelince doz azaltımı düşün
Oküler toksisite	Yapay gözyaşı, oftalmoloji değerlendirmesi	Ciddi/persistan ise ara ver ve doz modifikasyonu
ILD/pnömonit şüphesi	Tedaviyi durdur, BT ve ayırıcı tanı	Grade 2+ doğrulanırsa kalıcı kes
Bulantı	Antiemetik profilaksi/tedavi	Dirençli ise doz ara verme/azaltma
Miyelosupresyon	Tam kan sayımı izlemi	Grade 3-4 olaylarda ara ver/azalt

inhibitörü içeren sitotoksik sitotoksik yük nedeniyle fetal hücre proliferasyonu üzerinde olumsuz etkiler oluşturma potansiyeli bulunmaktadır (16,17). Bu nedenle gebelik sırasında kullanımı önerilmemekte olup, tedavi öncesinde üreme çağındaki kadın hastalarda etkili kontrasepsiyon sağlanmalıdır (18).

Dato-DXd'ın emzirme dönemindeki kullanımına ilişkin veri de sınırlıdır. Yüksek molekül ağırlıklı bir protein olan datopotamabın anne sütüne geçişinin düşük olması beklenmekle birlikte, gastrointestinal sistemde parçalanması nedeniyle infant tarafından sistemik emiliminin sınırlı olacağı düşünülmektedir (19). Bununla birlikte, konjugatın sitotoksik bileşeni olan küçük molekül yapısındaki deruxtecan'ın anne sütüne geçme ve infant tarafından emilme olasılığı göz ardı edilmemelidir (17,20).

Bu potansiyel riskler nedeniyle, emzirilen bebekte ciddi yan etkiler gelişme ihtimali bulunmaktadır. Bu nedenle Dato-DXd tedavisi süresince ve son dozdan sonra en az bir ay boyunca emzirmenin kesilmesi önerilmektedir (18).

SONUÇ

Dato-DXd, TROP-2 hedefli yeni nesil bir ADC olarak özellikle meme ve akciğer kanseri başta olmak üzere çeşitli solid tümörlerde umut verici klinik etkinlik göstermektedir. Faz I-III klinik çalışmalardan elde edilen veriler, anlamlı antitümör aktivite ve yönetilebilir bir güvenlilik profiline işaret etmektedir. Özellikle HR pozitif/HER2 negatif metastatik meme kanseri ve EGFR-mutant küçük hücreli dışı akciğer kanseri alt gruplarında elde edilen sonuçlar, bu ajanı önemli bir tedavi seçeneği haline getirmiştir.

Bununla birlikte stomatit/oral mukozit, oküler toksisiteler ve interstisyel akciğer hastalığı/pnömonit gibi seçilmiş yan etkilerin erken tanınması ve uygun şekilde yönetilmesi, tedavi güvenliliği açısından kritik öneme sahiptir. Hasta eğitimi, yakın klinik izlem ve multidisipliner yaklaşım, toksisite yönetiminin temel bileşenlerini oluşturmaktadır.

Devam eden klinik çalışmaların sonuçları, Dato-DXd'ın farklı tümör tipleri, biyobelirteç alt grupları ve kombinasyon stratejilerindeki yerini daha net ortaya koyacaktır. Bu doğrultuda Dato-DXd'nin gelecekte hedefe yönelik onkolojik tedavi yaklaşımlarında önemli bir konuma sahip olması beklenmektedir.

KAYNAKLAR

1. Daiichi Sankyo, Inc. DATROWAY (datopotamab deruxtecan-dlnk) prescribing information. 2025.
2. Okajima D, Yasuda S, Maejima T, et al. Dato-DXd, a novel TROP-2-directed antibody-drug conjugate, demonstrates potent antitumor activity. *Mol Cancer Ther.* 2021;20(12):2329-2340.
3. Lisberg A, et al. Dato-DXd-associated select adverse events: recognition and management. 2025.
4. Bardia A, Jhaveri K, Im SA, et al. Datopotamab deruxtecan versus chemotherapy in previously treated inoperable or metastatic HR-positive, HER2-negative breast cancer: TROPION-Breast01. *J Clin Oncol.* 2025. doi:10.1200/JCO.24.00920.
5. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves datopotamab deruxtecan-dlnk for unresectable or metastatic HR-positive, HER2-negative breast cancer. January 17, 2025.
6. AstraZeneca, Daiichi Sankyo. TROPION-Breast01 phase III results and regulatory communications. 2023-2025.
7. Sands J, et al. Datopotamab deruxtecan in advanced or metastatic non-small cell lung cancer with actionable genomic alterations: TROPION-Lung05. *J Clin Oncol.* 2025;43(10):1254-1265.
8. U.S. Food and Drug Administration. FDA grants accelerated approval to datopotamab deruxtecan-dlnk for EGFR-mutated non-small cell lung cancer. June 23, 2025.
9. AstraZeneca. Datroway approved in the United States for previously treated advanced EGFR-mutated non-small cell lung cancer. June 23, 2025.
10. Daiichi Sankyo, AstraZeneca. DATROWAY healthcare professional safety information. 2025.
11. Epstein RS, Aapro MS, Basu Roy UK, et al. Patient burden and real-world management of chemotherapy-induced myelosup-

pression: results from an online survey of patients with solid tumors. *Adv Ther.* 2020;37:3606-3618. doi:10.1007/s12325-020-01419-6.
12. Skeoch S, Weatherley N, Swift AJ, et al. Drug-induced interstitial lung disease: a systematic review. *J Clin Med.*2018;7(10):356.
13. Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al. Pneumonitis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Clin Oncol.* 2017;35(7):709-717.
14. Rombouts MD, Swart EL, van den Eertwegh AJM, Crul M. Systematic review on infusion reactions to and infusion rate of monoclonal antibodies used in cancer treatment. *Anticancer Res.* 2020;40:1201-1218. doi:10.21873/anticanres.14062.
15. Boers-Doets CB, Raber-Durlacher JE, Treister NS, et al. Mammalian target of rapamycin inhibitor-associated stomatitis. *Future Oncol.* 2013;9:1883-1892. doi:10.2217/fon.13.141.
16. U.S. Food and Drug Administration. Datopotamab deruxtecan (Datroway) prescribing information. 2025.
17. Ogitani Y, Aida T, Hagihara K, et al. Mechanism of action of trastuzumab deruxtecan and related antibody-drug conjugates. *Clin Cancer Res.* 2016;22(20):5097-5108.
18. European Medicines Agency. Datopotamab deruxtecan: Summary of Product Characteristics (SmPC). 2025.
19. Anderson PO. Drugs in lactation. *Breastfeed Med.* 2018.
20. National Library of Medicine. Datopotamab deruxtecan. LactMed Database.
21. Marei HE, Cenciarelli C, Hasan A. Potential of antibody-drug conjugates for cancer therapy. *Cancer Cell Int.*2022;22:255. doi:10.1186/s12935-022-02679-8.
22. Dean AQ, Luo S, Twomey JD, Zhang B. Targeting cancer with antibody-drug conjugates: promises and challenges. *MAbs.* 2021;13:1951427. doi:10.1080/19420862.2021.1951427.
23. Datopotamab deruxtecan in advanced triple-negative breast cancer (TROPION-Breast02): phase III trial. *Ann Oncol.* 2026. doi:10.1016/j.annonc.2026.03.008.
24. Thompson LM, Eckmann K, Boster BL, et al. Incidence, risk factors, and management of infusion-related reactions in breast cancer patients receiving trastuzumab. *Oncologist.* 2014;19:228-234. doi:10.1634/theoncologist.2013-0286.
25. Padilla G, Ropka ME. Quality of life and chemotherapy-induced neutropenia. *Cancer Nurs.* 2005;28:167-171. doi:10.1097/00002820-200505000-00001.
26. Al-Batran SE, Hozaeel W, Tauchert FK, et al. The impact of docetaxel-related toxicities on health-related quality of life in patients with metastatic cancer (QoliTax). *Ann Oncol.* 2015;26:1244-1248. doi:10.1093/annonc/mdv129.
27. Lu Y, Patel K, Li H, et al. Exposure-response analysis of stomatitis associated with datopotamab deruxtecan, a TROP-2-directed antibody-drug conjugate, in patients with advanced non-small cell lung cancer. Poster W-001 presented at: American Conference on Pharmacometrics; 2023.
28. Bader A, Begemann M, Al-Obaidi A, et al. Ocular complications of antineoplastic therapies. *Future Sci OA*.2023;9:FSO871. doi:10.2144/fsoa-2022-0081.
29. Eaton JS, Miller PE, Mannis MJ, Murphy CJ. Ocular adverse events associated with antibody-drug conjugates in human clinical trials. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2015;31:589-604. doi:10.1089/jop.2015.0064.
30. American Optometric Association. Dry eye. Available from: https://www.aoa.org/healthy-eyes/eye-and-vision-conditions/dry-eye
31. American Optometric Association. Keratitis. Available from: https://www.aoa.org/healthy-eyes/eye-and-vision-conditions/keratitis

TİSOTUMAB VEDOTİN

Hülya ODABAŞI BÜKÜN [1]

GİRİŞ VE ETKİ MEKANİZMASI

Tisotumab vedotin (TV), doku faktörünü hedefleyen, kendi sınıfının ilk örneği olan antikor ilaç konjugatıdır. Bu ajan, TF' ye özgü bir insan monoklonal antikorunun, proteazla bölünebilen bir bağlayıcı aracılığıyla mikrotübül bozucu bir ajan olan monometil auristatin E (MMAE) ile birleştirilmesiyle oluşur. TV' nin etki mekanizması çok modludur; doğrudan sitotoksisite "bystander" (çevre hücre) öldürme etkisi, antikor bağımlı hücresel sitotoksisite (ADCC) ve immünojenik hücre ölümü tetiklenmesini içerir (1). Pıhtılaşma kaskadının ana başlatıcısı olmasının yanı sıra, birçok katı tümörde yüksek düzeyde ifade edilerek tümör büyümesi ve metastazı arttırır. Doku Faktörü normal pıhtılaşma sürecinin ana başlatıcısı olmasının yanı sıra, tümör hücrelerinde anormal derecede yüksek eksprese edilen bir protein olması nedeniyle hedeflenmiştir (2). Doku faktörü (TF), yalnızca ekstrinsik koagülasyon kaskadını başlatan bir molekül olmaktan öte; inflamasyon ve kanser gibi patolojik durumlarda hücresel sinyal yolaklarını (PAR'lar, integrinler ve tirozin kinaz reseptörleri) aktive ederek tümör proliferasyonu, anjiyogenez, metastaz ve kanser kök hücrelerinin sürdürülmesine katkıda bulunan, ekspresyonu ve hedeflenmesi tedavi açısından kritik bir düzenleyici faktördür (3).

TV'nin antitümör aktivitesi çok basamaklı bir süreçtir;

1. **Hedefe Bağlanma:** TV, tümör hücresi yüzeyindeki TF'ye yüksek afinite ile bağlanır ve hücre içine internalize edilir.
2. **MMAE Serbestleşmesi:** Hücre içi lizozomal proteazlar bağlayıcıyı keserek aktif MMAE'yi sitoplazmaya salar.
3. **Hücre Döngüsü Durdurma:** MMAE, tübülin polimerizasyonunu engelleyerek hücreyi G2/M fazında bloke eder ve apoptozu indükler (1).
4. **Ek Etkiler:** TV ayrıca antikor bağımlı hücresel fagositoz ve immün sistemi aktive edici «bystander effect» özellikleri gösterir (3).

KLİNİK ÇALIŞMALARI

Faz 1/2 Çalışmaları

İnnovaTV 201; ilk insan çalışmalarında TF ekspresyonu yüksek olan farklı solid tümörlerde TV' nin güvenliği test etmek amacıyla dizayn edilmiştir. Serviks kanseri grubunda %32' lik objektif yanıt oranı (ORR) ile dikkat çekmiştir (2,4). Ardından İnnovaTV 204 ise u tek kollu faz 2 çalışması, 101 metastatik serviks kanseri hastası değerlendirilmiş. ORR %24, medyan yanıt süresi ise 8.3 ay olarak raporlanmıştır. Bu veriler ışığında TV, 2021 yılında FDA tarafından hızlandırılmış onay almıştır (5). Bu çalışmadaki %24 objektif yanıt oranı ve aylar düzeyinde kalıcı yanıt süresi tedavi seçenekleri sınırlı olan bu hasta grubunda tisotumab vedotin'in yeni ve hedefe yönelik bir tedavi alternatifi olarak değerlendirilmesini desteklemekte, ancak tedavi algoritmasındaki optimal yerinin belirlenmesi için ileri klinik çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermiştir (6).

[1] Uzm. Dr., Uludağ Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, hulyaodabasi@uludag.edu.tr, ORCID iD: 0009-0000-5432-4981

DOI: 10.37609/akya.4435.c21775

yeni potansiyel yan etkiler de görülebileceğini belirtmektedir (20). Yan etkilerin ortanca başlangıç süresi 21 gündür.

Antikor ilaç konjugatları giderek artan kullanım alanlarıyla birlikte geniş bir toksisite spektrumu ile ilişkilidir. Değindimiz üzere Tisotumab Vedotin, özellikle oküler yan etkiler olan bulanık görme, keratopati ve kanama eğilimi ile öne çıkmakta; çoğu olguda kanamalar hafif seyretse de nadiren şiddetli kanama ve intrakraniyal hemoraji vakaları da bildirilmiştir. ADC' lere bağlı gelişebilen gastrointestinal, hematolojik ve nörolojik toksisitelerin yanı sıra, infüzyon ilişkili reaksiyonlar da görülebilmektedir. Bu nedenle, tisotumab vedotin tedavisi alan hastalarda erken tanı, yakın klinik izlem ve acil durum yönetimine yönelik farkındalık tedavi güvenliğinin sağlanması açısından kritik öneme sahiptir (21).

YAN ETKİ YÖNETİMİ VE PROFLAKSİ STRATEJİLERİ

Yan etkilerin yönetimi, tedaviye devamlılığın sağlanması için hayati önem taşır. Özellikle sık görülen yan etkilerden TV' nin potansiyel göz yan etkilerini yönetebilmek oldukça önemlidir.

Göz bakımının yapılması önerilmektedir:

1. İnfüzyon Öncesi: Vazokonstriktör (damar büzücü) damlalar her iki göze uygulanmalıdır.
2. İnfüzyon Sırasında: Gözlere soğuk ped veya buz maskesi uygulanarak ilaç penetrasyonu azaltılmalıdır.
3. İnfüzyon Sonrası: İnfüzyon günü dahil olmak üzere ilk 3 gün boyunca günde 3 kez steroidli (deksametazon) damla kullanılmalıdır.
4. Sürekli Bakım: Tedavi boyunca koruyucu içermeyen suni gözyaşı kullanılmalı, göz kuruluğu yakın takip edilmeli ve olabildiğince kontakt lens kullanımından kaçınılmalıdır.

Ekstravazasyon (İlaç Sızması) Yönetimi: TV' nin vesikant (doku yakıcı) benzeri etkileri nedeniyle periferik damardan sızması ciddi nekroza yol açabilir (22). Sızma durumunda soğuk kompres ve topikal güçlü steroidler (örneğin klobetasol) önerilir; kırılgan damarlı hastalarda santral port kullanımı düşünülmelidir.

- Doz Modifikasyonları: Evre 2 ve üzeri kornea epitelyopatisi veya görme kaybı geliştiğinde tedaviye ara verilmeli; bulgular düzeldikten sonra doz 2.0 mg/kg'dan 1.3 mg/kg'a veya 0.9 mg/kg'a düşürülerek başlanmalıdır. Kornea ülseri veya simblefaron durumunda tedavinin kalıcı olarak sonlandırılması önerilmektedir.

SONUÇ

Sonuç olarak, tisotumab vedotin, platin bazlı kemoterapi ve immünoterapi sonrası progresyon gösteren nüks veya metastatik serviks kanserinde klinik olarak anlamlı sağkalım avantajı sağlayan, doku faktörünü hedefleyen ilk sınıf bir antikor-ilaç konjugatıdır. Faz III innovaTV 301 çalışması ile kemoterapiye üstünlüğü gösterilmiş ve bu alanda yeni bir standart haline gelmiştir. Oküler toksisite, periferik nöropati ve kanama eğilimi gibi özgün yan etkileri olmakla birlikte, uygun profilaksi, doz modifikasyonu ve yakın izlem ile çoğunlukla yönetilebilir düzeydedir. Güncel veriler, özellikle kombinasyon stratejileri ve hasta seçimi açısından gelecekteki çalışmaların, ilacın tedavi algoritmasındaki yerini daha da netleştireceğini göstermektedir

KAYNAKLAR

1. Vergote, I., et al. (2024). "Tisotumab Vedotin as Second- or Third-Line Therapy for Recurrent Cervical Cancer." *The New England Journal of Medicine*, 391(1), 44-55. (PubMed ID: 38959480)
2. Hong, D. S., et al. (2020). "Tisotumab Vedotin in Advanced Solid Tumors: Ancillary Analysis from the Phase I/II innovaTV 201 Study." *Clinical Cancer Research*, 26(19), 5132-5141. (PubMed ID: 32669344)
3. Hassan N, Efing J, Kiesel L, Bendas G, Götte M. The Tissue Factor Pathway in Cancer: Overview and Role of Heparan Sulfate Proteoglycans. Cancers (Basel). 2023 Feb 28;15(5):1524. doi: 10.3390/cancers15051524. PMID: 36900315; PMCID: PMC10001432.
4. Bono, J. S., et al. (2019). "Tisotumab Vedotin in Patients with Advanced or Metastatic Solid Tumors: Phase I Dosage-Escalation Study of Safety, Pharmacokinetics, and Antitumor Activity." Journal of Clinical Oncology, 37(31), 2828-2838. (PubMed ID: 31449003)
5. Coleman, R. L., et al. (2021). "Efficacy and safety of tisotumab vedotin in previously treated recurrent or metastatic cervical cancer (İnnovaTV 204/GOG-3023/ENGOT-cx6): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study." The Lancet Oncology, 22(5), 609-619. (PubMed ID: 33845037).
6. Heitz N, Greer SC, Halford Z. A Review of Tisotumab Vedotin-tftv in Recurrent or Metastatic Cervical Cancer. Ann Pharmacother. 2023 May;57(5):585-596. doi:

10.1177/10600280221118370. Epub 2022 Aug 12. PMID: 35962528.
7. Yonemori, K., et al. (2025). Tisotumab vedotin in Japanese patients with recurrent or metastatic cervical cancer: results from the innovaTV 301/ENGOT-cx12/GOG-3057 trial. International Journal of Gynecological Cancer.
8. Tisotumab Vedotin in Combination With Carboplatin, Pembrolizumab, or Bevacizumab in Recurrent or Metastatic Cervical Cancer: Results From the innovaTV 205/GOG-3024/ENGOT-cx8 Study. Journal of Clinical Oncology, 41(36), 5536-5549.
9. Zeng, S., et al. (2025). The efficacy and safety of Tisotumab vedotin in the treatment of recurrent/metastatic cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of single-arm studies. Frontiers in Pharmacology, 16, 1538980.
10. Zhang X, Yin WJ, Zhang AL, Zhang XX, Ding LJ, Zhang J, He ST, Yan JP. Meta-analysis of efficacy and safety of pembrolizumab for the treatment of advanced or recurrent cervical cancer. J Obstet Gynaecol. 2024 Dec;44(1):2390564. doi: 10.1080/01443615.2024.2390564. Epub 2024 Aug 16. PMID: 39150330.
11. Muzzarelli A, Paderno M, Lorusso D. New developments in the treatment of cervical cancer in 2026. Curr Opin Obstet Gynecol. 2026 Feb 1;38(1):14-21. doi: 10.1097/GCO.0000000000001079. Epub 2025 Nov 18. PMID: 41247725.
12. Sears, T. K., et al. (2025). F3 Expression Drives Sensitivity to the Antibody-Drug Conjugate Tisotumab Vedotin in Glioblastoma. Cancers, 17(5), 834.
13. Bakema JE., et al. (2024). An Antibody-Drug Conjugate Directed to Tissue Factor Shows Preclinical Antitumor Activity in Head and Neck Cancer as a Single Agent and in Combination with Chemoradiotherapy. Mol Cancer Ther. 2024 Feb 1;23(2):187-198. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-23-0298. PMID: 37828725.
14. Nieto-Jiménez C, Sanvicente A, Díaz-Tejeiro C, Moreno V, Lopez de Sá A, Calvo E, Martínez-López J, Pérez-Segura P, Ocaña A. Uncovering therapeutic opportunities in the clinical development of antibody-drug conjugates. Clin Transl Med. 2023 Sep;13(9):e1329. doi: 10.1002/ctm2.1329. PMID: 37740463; PMCID: PMC10517221
15. Kaneko Y, Kabu K, Anazawa Y. [Pharmacological characteristics of tisotumab vedotin (recombinant) (TIVDAK® 40 ⭱ mg Intravenous Solution) and clinical study results in recurrent or metastatic cervical cancer]. Nihon Yakurigaku Zasshi. 2025 Jul 1;160(4):291-301. Japanese. doi: 10.1254/fpj.24110. Epub 2025 Jun 13. PMID: 40518306.
16. Mokresh ME, Alomari O, Varda A, Akdag G, Odabas H. Safety and efficacy of tisotumab vedotin with cervical cancers: A systematic review and meta-analysis. J Obstet Gynaecol Res. 2024 Dec;50(12):2195-2210. doi: 10.1111/jog.16126. Epub 2024 Oct 20. PMID: 39428336.
17. Scandurra, G., et al. (2025). Management of ocular toxicity in patients with gynecologic cancer receiving novel antibody–drug conjugates: a narrative review. Clinical and Translational Oncology.
18. Lent-Schochet, D., et al. (2025). Ocular surface disease related to tisotumab vedotin-tftv. Gynecologic Oncology Reports, 57, 101676.
19. Peng J, Tetali A, Malik A, Kelly R. Comprehensive Review of the Ocular Toxicities Associated With Antibody-Drug Conjugates Used to Treat Gynecological Cancers. Cureus. 2025 Jul 7;17(7):e87453. doi: 10.7759/cureus.87453.
20. Li, J., et al. (2025). Signal mining and risk analysis of tisotumab vedotin adverse events based on the FAERS database. Scientific Reports, 15, 30212.
21. Markides DM, Hita AG, Merlin J, Reyes-Gibby C, Yeung SJ. Antibody-Drug Conjugates: The Toxicities and Adverse Effects That Emergency Physicians Must Know. Ann Emerg Med. 2025 Mar;85(3):214-229. doi: 10.1016/j.annemergmed.2024.10.015. Epub 2024 Dec 4. PMID: 39641680.
22. Son, J., et al. (2024). Tisotumab vedotin extravasation injury in a patient with recurrent cervical cancer. Gynecologic Oncology Reports, 56, 101525.

MİRVETUXİMAB SORAVTANSİNE-GYNX

Kübra AKKAYA BEKTAŞ [1]

EPİTELYAL OVER KANSERİNDE FOLAT RESEPTÖR ALFA (FRA)'NIN HEDEFLENMESİ

Folat reseptör alfa (FRα; FOLR1), glikozilfosfatidilinozitol (GPI) ile hücre membranına tutunan ve folat türevlerine yüksek afinite gösteren bir hücre yüzeyi glikoproteinidir.

Folat metabolizmasının tek-karbon döngüsü içindeki merkezi rolü, FRα ekspresyonunun malign hücrelerde proliferatif avantajla ilişkilenmesine biyolojik bir zemin oluşturur.

FRα birçok solid tümörde overekseprese edilir. Epitelyal over kanserinde (EOK) ise görece yüksek ekspresyonu ve antikor temelli ajanlar için erişilebilir bir yüzey antijeni olması nedeniyle özellikle hedeflenebilir bir molekül olarak öne çıkar.(1)

Normal doku ve tümör dokusundaki ekspresyon paternleri, FRα hedeflemenin terapötik rasyonelini açıklar. Normal dokularda ekspresyon genellikle sınırlıdır ve polarize epitelin apikal yüzünde yerleşir; bu durum dolaşımdan verilen antikorların erişimini kısmen azaltır. Malign transformasyonla birlikte hücre polaritesinin bozulması, daha yaygın membranöz boyanma ve artmış vasküler geçirgenlik ise FRα'yı antikor-ilaç konjugatları için işlevsel bir hedef haline getirir.(1) Bu seçicilik mutlak tümör-spesifisite anlamına gelmez; ancak normal dokuya kıyasla artmış hedef yoğunluğu, klinikte gözlenen etkinlik-toksisite dengesinin temelini oluşturur. (1)

EOK alt tipleri içinde FRα'nın klinik açıdan en belirgin önem kazandığı bağlam yüksek dereceli seröz karsinomdur (HGSC). Kalli ve ark.'nın 186 primer ve 27 rekürren EOK'ni incelediği klasik seride FRα ekspresyonu primer örneklerin %72'sinde, rekürren örneklerin %81.5'inde saptanmış; eşleştirilmiş örneklerin çoğunda rekürren tümörün başlangıçtaki FRα durumunu yansıttığı ve metastatik odakların primer tümörle benzer boyanma özellikleri gösterebildiği bildirilmiştir. (2) Bu gözlem, FRα'nın yalnızca tanı anında değil, nüks/platin dirençli hastalık biyolojisinde de korunabilen bir hedef olabileceğini destekler niteliktedir.

FRα'nın klinik uygulamadaki asıl değeri, günümüzde prediktif biyobelirteç rolünden kaynaklanır. Mirvetuximab soravtansine (MIRV) için FDA tarafından onaylanan eşlikçi tanı testi VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx'tir; klinik kesim değeri, viabl tümör hücrelerinin ≥%75'inde orta ve/veya güçlü (2+/3+) membranöz boyanma olarak tanımlanmıştır. (3-4) Bu yaklaşım, hedef yoğunluğu ile tedavi yararı olasılığını eşleştirmeyi amaçlar.

[1] Uzm. Dr., İstanbul Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, drkubraakkaya@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-5851-0239

DOI: 10.37609/akya.4435.c21776

KLİNİK UYGULAMAYA YÖNELİK TEMEL ÇIKARIMLAR

MIRV, FRα-yüksek platin dirençli EOK'nde klinik faydası gösterilmiş bir ADC'dir. (3,6,13,18–19) Klinik uygulamada başarı üç koşula bağlıdır: (1) doğru hasta seçimi, (2) proaktif toksisite yönetimi ve (3) yarar-risk dengesini koruyan doz stratejisi.(3,6,13) Bu yaklaşım, etkinliği korurken tedavi sürekliliğini artırır ve MIRV'nin gerçek yaşam pratiğindeki değerini belirler.(3,18-19,30)

KAYNAKLAR

1. Gonzalez T, Muminovic M, Nano O, Vulfovich M. Folate receptor alpha—a novel approach to cancer therapy. Int J Mol Sci. 2024;25(2):1046. doi:10.3390/ijms25021046. PMCID:PMC11154542.
2. Kalli KR, et al. Folate receptor alpha as a tumor target in epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2008. PMID: 18222534.
3. Dilawari A, et al. FDA approval summary: mirvetuximab soravtansine- gynx for FRα-positive, platinum-resistant ovarian cancer. Clin Cancer Res. 2023;29(19):3835–3840.
4. U.S. Food and Drug Administration. VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx assay: interpretation guide / P220006. 2022.
5. European Medicines Agency. ELAHERE (mirvetuximab soravtansine) EPAR product information (SmPC). 2024.
6. U.S. Food and Drug Administration. ELAHERE (mirvetuximab soravtansine-gynx) prescribing information. 2024. 7. Smith JA, Medina P, Miao M, Moore KN. A review of mirvetuximab soravtansine-gynx in folate receptor alpha– expressing platinum-resistant ovarian cancer. Am J Health Syst Pharm. 2025;82(10):522–536. doi:10.1093/ajhp/zxaf0 11. PMID: 40126684.
8. Fu Z, et al. Antibody-drug conjugate: the "biological missile" for targeted cancer therapy. Signal Transduct Target Ther. 2022;7:93.
9. Tolcher AW, Hamilton E, Coleman RL. The evolving landscape of antibody-drug conjugates in gynecologic cancers. Cancer Treat Rev. 2023;116:102546. doi:10.1016/ j.ctrv.2023.102546.
10. U.S. Food and Drug Administration. 761310Orig1s000 chemistry review (ELAHERE). 2022.
11. Menon R, Liu S, et al. Mirvetuximab soravtansine: mechanism of action, clinical and translational science. Clin Transl Sci. 2026;19(1):e70447. doi:10.1111/cts.70447.
12. Narayana RVL, Gupta R. Exploring the therapeutic use and outcome of antibody-drug conjugates in ovarian cancer treatment. Oncogene. 2025;
12. Menon R. Mirvetuximab soravtansine: mechanism of action, clinical and translational science. 2026.
13. European Medicines Agency. ELAHERE EPAR public assessment report. 2024.
14. Tu YP, Hanze E, Zhu F, et al. Population pharmacokinetics of mirvetuximab soravtansine in patients with folate receptor-α positive ovarian cancer: the antibody-drug conjugate, payload and metabolite. Br J Clin Pharmacol. 2024;90(2):568–581. doi:10.1111/bcp.15937. PMID: 37872122.
15. U.S. Food and Drug Administration. ELAHERE label update (761310Origs005lbl). 2024.
16. Gonzalez-Ochoa E, Veneziani AC, Oza AM. Mirvetuximab soravtansine in platinum-resistant ovarian cancer. Clin Med Insights Oncol. 2023;17:11795549231187264. doi:10.1177/11795549231187264.
17. Moore KN, Oza AM, Colombo N, et al. Phase III, randomized trial of mirvetuximab soravtansine versus chemotherapy in patients with platinum-resistant ovarian cancer: primary analysis of FORWARD I. Ann Oncol. 2021;32(6):757–765.
18. Matulonis UA, Lorusso D, Oaknin A, et al. Efficacy and safety of mirvetuximab soravtansine in patients with platinumresistant ovarian cancer with high folate receptor alpha expression: results from the SORAYA study. J Clin Oncol. 2023;41(13):2436–2445. doi:10.1200/JCO.22.01900.
19. Moore KN, Angelergues A, Konecny GE, et al. Mirvetuximab soravtansine in FRα-positive, platinum-resistant ovarian cancer (MIRASOL). N Engl J Med. 2023;389(23):2162– 2174. doi:10.1056/NEJMoa2309169.
20. Coffman L, You B, Hamilton EP, et al. Phase III MIRASOL trial: updated overall survival results of mirvetuximab soravtansine versus investigator's choice chemotherapy in patients with platinum-resistant ovarian cancer and high folate receptoralpha expression [abstract 746P]. Ann Oncol. 2024;35(suppl 2). ESMO Kongresi, 13–17 Eylül 2024, Barselona.
21. U.S. Food and Drug Administration. FDA grants accelerated approval to mirvetuximab soravtansine-gynx. 14 Nov 2022.
22. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves mirvetuximab soravtansine-gynx (full approval). 22 Mar 2024.
23. European Medicines Agency. Elahere EPAR— marketing authorisation valid throughout the EU (first authorisation: 14 Nov 2024). 2024.
24. Roche Diagnostics. VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx assay: product information (clinical cut-off definition).
25. American Academy of Ophthalmology. Antibody-drug conjugates and ocular toxicities. 2025.
26. Matulonis UA, et al. Evaluation of prophylactic corticosteroid eye drop use in the management of corneal abnormalities induced by mirvetuximab soravtansine. Clin Cancer Res. 2019.
27. Chen Y, Ren X, Dai Y, Wang Y. Pharmacovigilance study of the association between peripheral neuropathy and antibody-drug conjugates using the FDA adverse event reporting system. Sci Rep. 2024;14:21386. doi:10.1038/s41598-024-71977-0.
28. Health Canada. ELAHERE product monograph. Aug 2025.
29. Stagg NJ, et al. Peripheral neuropathy associated with microtubule inhibitor-containing antibody-drug conjugates. Toxicol Appl Pharmacol. 2016;308:79–88.
30. Hendershot A, Slabaugh M, Riaz KM, Moore KN, O'Malley DM, Matulonis U, Konecny GE. Strategies for prevention and management of ocular events occurring with mirvetuximab soravtansine. Gynecol Oncol Rep. 2023;47:101155. doi:10.1016/j.gore.2023.101155.

GEMTUZUMAB OZOGAMİSİN

Didem DİVRİKLİOĞLU [1]

1. KİMYASAL YAPISAL ÖZELLİKLER

Gemtuzumab Ozogamicin (GO), akut miyeloid lösemi (AML) tedavisinde kullanılan ve miyeloid seriye özgü CD33 antijenini hedef alan ilk antikor-ilaç konjugatıdır (ADC) (1). Moleküler yapısı üç ana bileşenden oluşmaktadır:

1.1. Monoklonal antikor (hP67.6)

CD33'e spesifik, humanize edilmiş bir IgG4 tipi monoklonal antikordur (2). Antikor olarak IgG4 tercih edilmesinin nedeni; bu alt sınıfın in vitro sitotoksik aktiviteye sahip olmaması ve kompleman bağımlı sitotoksisiteyi veya antikora bağımlı hücresel sitotoksisiteyi minimal düzeyde indüklemesidir (3).

1.2. Sitotoksik Ajan (N-asetil gama kalicheamicin)

Doğal bir antibiyotik olan enediyin sınıfına ait , aromatize olduğunda DNA fosfodiester bağlarını parçalayan son derece güçlü bir sitotoksik ajandır (2).

1.3. Linker (Bağlayıcı) Yapı

Antikor ve sitotoksik ajanı birbirine bağlar. Bu bağlayıcı, fizyolojik pH'da (7.4) stabil kalıp ilacın dolaşıma erken salınımını engellerken, lizozomdaki düşük pH ortamında etkili bir şekilde hidrolize olmaktadır (2).

2. FARMAKODİNAMİK ÖZELLİKLER VE ETKİ MEKANİZMASI

GO'nun farmakodinamik aktivitesi, ilacın hedef hücreye bağlanmasıyla başlayıp programlanmış hücre ölümüne kadar uzanan bir dizi karmaşık hücresel olay ile gerçekleşmektedir.

2.1. CD33 Bağlanması ve İnternalizasyon

CD33, miyeloid prekürsörlerin ve AML blastlarının yaklaşık %90'ında eksprese edilen 67 kDa ağırlığındaki transmembran glikoproteinidir (4). GO, CD33'ün hücre dışı domainine bağlandıktan sonra GO-CD33 immün kompleksi, endositoz yoluyla hücre içine (endozomlara) alınır.

2.2. Sitotoksik Aktivasyon

Endozomun lizozom ile birleşmesiyle oluşan asidik ortamda linker hidrolize olur ve serbest kalikeamisin türevi sitoplazmaya salınır (5). Serbest kalan türev, hücre içi glutatyon tarafından indirgenerek oldukça reaktif bir 1,4-dehidrobenzen biradikaline dönüşür (2).

2.3. DNA Hasarı ve Genotoksik Stres

Bu reaktif ara ürün çekirdeğe girdikten sonra DNA'nın minör oluğuna yerleşir; burada özellikle AGGA,

[1] Uzm. Dr., Edirne Sultan 1. Murat Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, dr_didemeroglu@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-9956-3900

DOI: 10.37609/akya.4435.c21777

ne alınarak tedaviye dikkatli bir şekilde başlanmalıdır. GO'nun yüksek doz bolus uygulamalar yerine güncel protokollerde benimsenen 3 mg/m²'lik fraksiyone (1, 4 ve 7. günler) dozlar halinde verilmesi tercih edilmelidir. Ursodeoksikolik asitin hidrofilik özellikler ve antioksidan etkileri sayesinde sinüzoidal endotel hasarını azaltabileceği öngörülmektedir ve yüksek riskli hastalarda profilaktik olarak önerilmektedir (33).

GO tedavisi süresince her doz öncesinde total bilirubin, AST, ALT, alkalin fosfatazın dahil edildiği tam bir karaciğer fonksiyon testi paneli çalışılmalıdır. Total bilirubin değerinin normalin üst sınırının (ULN) 2 katından fazla (>2x ULN) veya AST/ALT düzeylerinin 2,5 katından fazla (>2.5x ULN) olması durumunda, değerler bu eşiklerin altına gerileyene kadar planlanan dozlar ertelenmelidir. Eğer ardışık dozlar arasındaki gecikme 2 günü aşarsa, o dozun tamamen atlanması değerlendirilebilir. GO maruziyeti ile AKHN arasında geçen sürenin kısalığı, nakil sonrası ölümcül SOS gelişme riskini belirgin şekilde artırmaktadır. Bu nedenle son GO dozu ile AKHN arasında en az 2 ila 3 aylık bir intervalin bırakılması önerilmektedir. Nakil öncesi GO almış olan hastalarda, transplant sonrası dönemde karaciğer fonksiyon testi takibi ve hızlı kilo alımı, asit varlığı, hepatomegali, sarılık gibi SOS'un öncü klinik bulguları açısından dikkatle takip edilmelidir (33).

SOS tanısı konulan veya güçlü klinik şüphe duyulan vakalarda tedaviye en kısa sürede başlanmalıdır. Öncelikle sıvı-elektrolit dengesinin korunması, sodyum kısıtlaması ve dikkatli diüretik kullanımı önerilmektedir. SOS tablosunda endotel hasarını onarmaya yardımcı olan ve trombotik-fibrinolitik dengeyi sağlayan defibrotid, kanıtlanmış tek küratif ajan olarak kabul edilmekte ve hem yetişkin hem de pediatrik popülasyonda önerilmektedir (36).

7.3. Erken dönem mortalite yönetimi

gemtuzumab ozogamicin ile ilişkili erken dönem mortalite oranlarını azaltma konusunda tekli bolus dozların yerine 3 mg/m²'lik fraksiyone şemaların tercih edilmesi, özellikle 70 yaş üzeri ve komorbiditesi yüksek hastalarda fayda-risk dengesinin titizlikle analiz edilmesi, uzamış nötropeni ve trombositopeni döneminde enfeksiyon profilaksisi ve transfüzyon desteği sağlanması önemlidir (22) (24).

7.4. İnfüzyon ilişkili reaksiyonların yönetimi

Reaksiyon riskini azaltmak için hastalara doz uygulamasından bir saat önce kortikosteroid, antihistaminik ve asetaminofen ile premedikasyon yapılması standart bir protokoldür. İnfüzyon sırasında nabız, kan basıncı ve vücut ısısı yakın takip edilmelidir. Hafif veya orta şiddetli reaksiyonlarda infüzyon durdurulmalı, semptomatik tedavi sonrası doz hızı yarıya düşürülerek tedaviye devam edilmelidir. Şiddetli veya yaşamı tehdit eden reaksiyonlarda GO tedavisi kalıcı olarak sonlandırılmalıdır (34).

KAYNAKLAR

1. Gottardi M, Sperotto A, Ghelli Luserna Di Rorà A, et al. Gemtuzumab ozogamicin in acute myeloid leukemia: past, present and future. *Minerva Medica*. 2020;111(5):395–410.
2. Stasi R, Evangelista ML, Buccisano F, et al. Gemtuzumab ozogamicin in the treatment of acute myeloid leukemia. *Cancer Treatment Reviews*. 2008;34(1):49–60.
3. Collados-Ros A, Muro M, Legaz I, et al. Gemtuzumab ozogamicin in acute myeloid leukemia: efficacy, toxicity, and resistance mechanisms. *Biomedicines*. 2024;12(1):1–15.
4. Paul SP, Taylor LS, Stansbury EK, et al. Myeloid specific human CD33 is an inhibitory receptor with differential ITIM function in recruiting the phosphatases SHP-1 and SHP-2. *Blood*. 2000;96(2):483–490.
5. Walter RB, Raden BW, Hong TC, et al. Multidrug resistance protein attenuates gemtuzumab ozogamicin-induced cytotoxicity in acute myeloid leukemia cells. *Blood*. 2003;102(4):1466–1473.
6. Zein N, Sinha AM, McGahren WJ, et al. Calicheamicin gamma 1I: an antitumor antibiotic that cleaves double-stranded DNA site specifically. *Science*. 1988;240(4856):1198–1201.
7. Cowan AJ, Laszlo GS, Estey EH, et al. Antibody-based therapy of acute myeloid leukemia with gemtuzumab ozogamicin. *Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)*. 2013;18:1311–1334.
8. Tsimberidou AM, Giles FJ, Estey E, et al. The role of gemtuzumab ozogamicin in acute leukaemia therapy. *British Journal of Haematology*. 2006;132(4):398–409.
9. Takeshita A. Efficacy and resistance of gemtuzumab ozogamicin for acute myeloid leukemia. *International Journal of Hematology*. 2013;97(6):703–716.
10. Olombel G, Guerin E, Guy J, et al. The level of blast CD33 expression positively impacts the effect of gemtuzumab ozogamicin in patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2016;127(17):2157–2160.
11. Lamba JK, Chauhan L, Shin M, et al. CD33 splicing polymorphism determines gemtuzumab ozogamicin response in de novo acute myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(23):2674–2682.
12. Pfizer. Receives positive CHMP opinion for MYLOTARG and BOSULIF. 2018.
13. Jerjian TV, Glode AE, Thompson LA, et al. Antibody-drug conjugates: a clinical pharmacy perspective on an emerging cancer therapy. *Pharmacotherapy*. 2016;36(1):99–116.
14. Gbadamosi M, Meshinchi S, Lamba JK, et al. Gemtuzumab

ozogamicin for treatment of newly diagnosed CD33-positive acute myeloid leukemia. *Future Oncology*. 2018;14(30):3199–3213.
15. Petersdorf SH, Kopecky KJ, Slovak M, et al. A phase 3 study of gemtuzumab ozogamicin during induction and postconsolidation therapy in younger patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2013;121(24):4854–4860.
16. Przepiorka D, Deisseroth A, Kane R, et al. Gemtuzumab ozogamicin. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(13):1699–1700.
17. Rowe JM, Löwenberg B. Gemtuzumab ozogamicin in acute myeloid leukemia: a remarkable saga about an active drug. *Blood*. 2013;121(24):4838–4841.
18. Fernandez HF, Sun Z, Yao X, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(13):1249–1259.
19. Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia. *The Lancet Oncology*. 2014;15(9):986–996.
20. Castaigne S, Pautas C, Terré C, et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701). *The Lancet*. 2012;379(9825):1508–1516.
21. Lambert J, Pautas C, Terré C, et al. Final efficacy and safety updates from the ALFA-0701 trial. *Haematologica*. 2019;104(1):113–119.
22. Amadori S, Suciu S, Selleslag D, et al. Gemtuzumab ozogamicin versus best supportive care in older patients with AML. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(9):972–979.
23. Schlenk RF, Paschka P, Krzykalla J, et al. Gemtuzumab ozogamicin in NPM1-mutated AML. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(6):623–632.
24. Kapp-Schwoerer S, Weber D, Corbacioglu A, et al. Impact of gemtuzumab ozogamicin on MRD and relapse risk. *Blood*. 2020;136(26):3041–3050.
25. Pollard JA, Guest E, Alonzo TA, et al. Gemtuzumab ozogamicin improves event-free survival in pediatric AML. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(28):3149–3160.
26. Bolouri H, Farrar JE, Triche T, et al. The molecular landscape of pediatric AML. *Nature Medicine*. 2018;24(1):103–112.
27. Meyer C, Burmeister T, Gröger D, et al. The MLL recombinome of acute leukemias. *Leukemia*. 2018;32(2):273–284.
28. Kantarjian HM, DiNardo CD, Kadia TM, et al. Acute myeloid leukemia management and research in 2025. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2025;75(1):46–67.
29. Walter RB, Appelbaum FR, Estey EH, et al. Acute myeloid leukemia stem cells and CD33-targeted immunotherapy. *Blood*. 2012;119(26):6198–6208.
30. Li J, Yin X. Gemtuzumab ozogamicin as monotherapy and in combination therapies. *Hematology*. 2022;27(1):300–309.
31. Burnett A, Cavenagh J, Russell N, et al. Defining the dose of gemtuzumab ozogamicin in AML. *Haematologica*. 2016;101(6):724–731.
32. Russell NH, Wilhelm-Benartzi C, Othman J, et al. FLAG-Ida with gemtuzumab ozogamicin improves outcomes. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(10):1158–1168.
33. Cortes JE, de Lima M, Dombret H, et al. Management of adverse events associated with gemtuzumab ozogamicin. *Journal of Hematology & Oncology*. 2020;13(1):137.
34. Gołos A, Góra-Tybor J, Robak T, et al. Safety considerations for AML drugs. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2024;23(11):1393–1404.
35. Mirrakhimov AE, Voore P, Khan M, et al. Tumor lysis syndrome: a clinical review. *World Journal of Critical Care Medicine*. 2015;4(2):130–138.
36. Richardson PG, Corbacioglu S. Veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome. *Blood Cancer Journal*. 2020;10(3):29.