

ANTİNEOPLASTİK AJANLAR

Chris J. van Boxtel

Giriş • Sitostatik Ajanlar • Hormonal Ajanlar

I. GİRİŞ

Kötü huylu hastalıkların tedavisinde pek çok ajan kullanılabilir. Bu ajanların kullanımı için gerekli olan endikasyonlar daima uzmanlar tarafından belirlenmelidir. Bununla birlikte, çeşitli sınıflara ayrılan antitümör ilaçlara dair bilgi uzman olmayan pratisyenler açısından da önemlidir, çünkü bu tip bir tedavi gören hastaların genel bakımlarıyla genellikle onlar ilgilenirler ve bu nedenle bu tedavilerin uygulanmasıyla ilişkilendirilen olası çok ciddi advers etkilere ve ilaç etkileşimlerine aşina olmaları gerekir.

İdeal olan kötü huylu hücrelerin selektif bir biçimde öldürülmesi olmasına rağmen bu tür bir selektif toksisite sağlamak nadiren mümkün olur ki normal ve kötü huylu hücreler arasındaki ayırım pek net olmadığı için antibakteriyel kemoterapi ile elde edilebildiği dereceye kadar bunu sağlamak zordur. Bu nedenle kanser karşıtı ajanlar tüm çoğalan hücreler için toksiktir ve buna kemik iliği, gastrointestinal ve germinal epitelyum hücreleri ve ayrıca tüy folikülleri de dahildir. Antimikrobiyal rejimlerle aralarındaki bir diğer fark ise enfeksiyon hastalıklarında ilaç tedavisinin aktif bir immün sistemin savunmasında sadece belli sayıda bakteriyi ortadan kaldırmak zorunda olmasıdır. Oysa genel olarak tümör hücreleri pek immünojenik değildirler ve

konağın kanser hücrelerine bakteriyel hücrelere olduğu kadar güçlü bir immün yanıtı yoktur. Dahası pek çok antikanser ajanın büyük ölçüde immüno-supresif etkinliği vardır ve bu daha sonra tümöre immün bir tepki verilmesini inhibe eder.

Kanser hücrelerinin verilen ilaca duyarlılığı genelde onların hücre döngüsü içindeki aşamalarına bağlıdır. Hücre döngüsüne bağımlı ilaçların etkinliği kesinlikle hücre proliferasyonunun aşamasına bağlıdır. DNA sentezini etkileyen S-faz ilaçlar ve mitoz bölünme ya da mitotik içiği etkileyen M-faz ilaçlar olarak kabaca ayrılabilirler. Hücre döngüsünden bağımsız olan ilaçlar DNA'ya doğrudan zarar verirler ve etkinlikleri açısından hücre proliferasyonuna o kadar da bağlı değildirler.

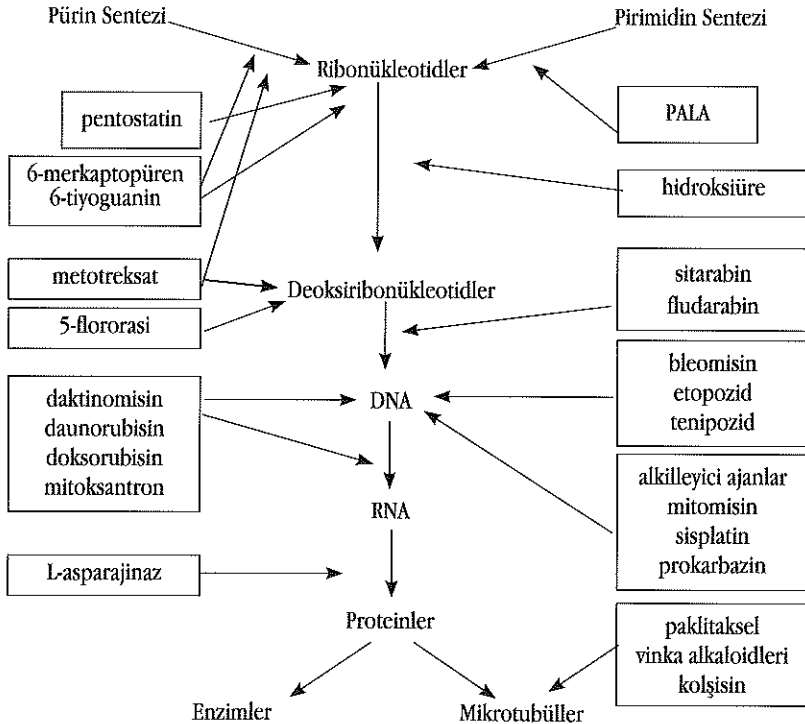
Bazı tümörler intrensek olarak verilen ilaç tedavisine dirençli olabilirler. Bu tür birincil bir direnç ya da ilaçlara maruz kalmaksızın sergilenen direnç kolon kanserinde ve akciğer kanserinde görülür. Bununla birlikte, tümör genelde heterojen hücre popülasyonundan oluştuğu için seleksiyon dirençli bir altpopülasyon doğmasına yol açabilir. Antikanser ajanları aktif olarak boşaltan fosfoglikoprotein pompasının kanser hücrelerindeki aktivasyonu sık sık ortaya çıkan bir mekanizmadır. Bu pompalar birçok ilaç üzerinde çalışırlar ve dolayısıyla multilaç direncine nedeni olabilirler. Bazı tümörlerde glutatyon

transferaz sitotoksik ajanları inaktif hale getirmek üzere tetiklenir ve o zaman bu ajanlar glutatyonun özgü pompalar tarafından boşaltılırlar. Bu tümörler ayrıca glutatyon üretiminin up-regülasyonunu sağlayabilirler.

Yukarıda sözü edilen nedenlerden ötürü genelde kombinasyon tedaviler kullanılır. Bu ayrıca tek ajanların dozlarının toksisiteyi azaltacak şekilde düşürülmesi avantajını da yaratır. Hücre döngüsüne bağımlı ajanların, hücre döngüsüne bağımlı olmayan ajanlarla kombinasyonu sinerjistik etkinlik yaratabilir.

Sitostatiklerin çoğu nükleik asit sentezini ya da replikasyon veya transkripsiyon gibi fonksiyonlarını inhibe ederler. Purin ve pirimidin bazların

sentezini engelleyerek nükleik asit sentezine erken müdahale eden ajanlar vardır. Ribonükleotidlerin metabolizmaları ya da deoksiribonükleotidlerin metabolizmaları birbirlerine müdahale edebilirler. DNA modelinin bozulması nükleik asit sentezini bozar. Polimeraz, nükleaz, ligaz ve topoizomeraz I ve II gibi çeşitli enzimlerin inhibisyonu nükleik asit sentezini ya da protein sentezini inhibe edecektir. Şekil 10.1'de bazı önemli sitostatik ajanların çeşitli hedefleri gösterilmiştir. Ana etki mekanizmaları aşağıdaki gibi özetlenebilir: pentostatin adenosin deaminazı inhibe ederek purin nükleotidlerini bloke eder. 6-Merkaptopurin ve 6-tioguanin purin ring biyosentezini inhibe eder ve nükleotid interkonversiyonu da inhibe ederler. Metotreksat, dihidrofolat indirgemesini inhibe ederek, timidin monofosfat ve purin sentezini bloke eder. 5-Fluorourasil de



Şekil 10.1 Sitostatik ajanların etki alanları. PALA, N-fosfonoastil-L-aspartat

timidin monofosfat sentezini inhibe eder. Daktinomisin, donorubisin, doksorubisin ve mitoksantron DNA'ya eklenir ve RNA sentezini inhibe ederler. L-asparaginaz asparagini deamine eder ve protein sentezini inhibe eder. N-fosfonoastil-L-aspatat (PALA) pirimidin ribonükleotid biyosentezini inhibe eder. Hidroksiüre ribonükleotid redaktözünü inhibe eder. Sitarabin ve fludarabin DNA sentezini inhibe ederler. Bleomisinler, etoposid ve terniposid DNA'ya zarar verir ve DNA onarımını engeller. Alkilyeyici ajanlar ve mitomisin, sisplatin ve prokarbazin formları DNA'ya bağlanan katım ürünleridir. Son olarak, paklitaksel, vinka alkaloidler ve kolsisin, mikrotübül fonksiyonuna müdahale ederek mitoz bölünmeyi inhibe ederler.

II. SİTOSTATİK AJANLAR

II.a. Alkilyeyici Ajanlar

Etileniminium iyon oluşturmak üzere intramoleküler siklizasyon yoluyla, alkilyeyici ajanların hepsi, güçlü elektrofiller haline gelirler ve bu elektrofiller doğrudan ya da bir karbonyum iyon ara ürünü üreterek bir alkil grubunu hücre hedef moleküllere transfer edebilirler. Bu reaksiyonlar, fosfat, amino, sülfidril, hidroksil, karboksil ve imidazol grupları gibi çeşitli nükleofilik bölümlerin alkillenmesiyle kovalent bağların oluşmasına yol açar. DNA zincirindeki ganin kalıntıları kovalent bağ oluşumuna özellikle yatkındır. Kemoterapötik ve sitotoksik etkiler doğrudan DNA'nın alkillenmesiyle ilgilidirler ve ipçikler arasında çapraz bağlara ve DNA sentezinin bozulmasına neden olurlar. Diğer etkiler arasında anormal baz eşleşmesi, DNA transkripsiyonunun engellenmesi, DNA ipçığının kırılması ve baz çiftinin iptal edilmesi sayılabilir. Alkilyeyici ajanlar hücre döğüsünden bağımsız ilaçlar olarak ele alınırlar.

Lösemi, lenfoma, miyelom, bazı kanser ve yumuşak doku tümörlerinin tedavisinde ve genel olarak kombine ilaç rejimlerinin ögesi olarak kullanılırlar. Siklofosamid de belirgin immunosüprezant özellikleri nedeniyle kullanılmaktadır.

Alkilyeyici ajanlara karşı direnç kazanılması çok yaygın bir durumdur. Sitotastik aktiviteye karşı kazanılan bu tür bir direnç en az üç mekanizmayla meydana gelir: yüksek tiyol üretimi ajanları etkisiz hale getirebilir, hücre geçirgenliğinin düşük olması da bir rol oynayabilir ve DNA onarımı kapasitesinin yüksek olması sitotoksik aktiviteyi hafifletebilir.

Şiddetli trombositopeni ve lökopeni ile birlikte kemik iliği baskılanması dozu sınırlayıcı advers etkiler arasına girer. Kullanılan ajana bağlı olarak çeşitli oluş derecelerinde bulantı ve kusma meydana gelir. Gastrointestinal mukoza hücrelerinin kayımdan ileri gelen lokal etkiler ve beyindeki kemoreseptör tetikleyici alan bulantı etkilerinden sorumlu olabilir. Ayrıca, özellikle siklofosamid kullanımında, alopesi ve gonadal fonksiyon bozukluğu bildirilmiştir. Alkilyeyici ajanlara özgü olarak ikincil kötü huylu hastalıklar uzun yıllar süren gecikme sonrasına ortaya çıkabilir. Bu ikincil kötü huylu hastalıklar arasında en yaygın olanlar lösemi ve lenfomadır.

II.a.1 Nitrojen Mustard Analogları

Nitrojen mustard analogları sülfür mustardın nitrojen türevleridir ve Birinci Dünya Savaşı'nda zehirli gaz olarak kullanılmıştır. Siklofosamid, mekloremin, klorambusil, melfalan, ifosamid ve estramustin gibi ajanları kapsar.

Siklofosamid, muhtemelen en çok kullanılan antikanser ilaçlardan biridir ve bir önilaçtır. Oral ve intravenöz olarak uygulanabilir. Karaciğerdeki mikromozal sitokrom P450 karışık fonksiyonlu oksidaz sistemi tarafından aktif formları olan 4-hid-

roksisiklofosamid ve aldofosamide dönüştürülür. Hem normal hem de tümör dokularında sonradan enzimatik olmayan bir yolla sitotoksik moleküller fosforamid mustard ve akroleine dönüştürülürler. Akrolein boşaltma sırasında mesane için toksiktir ve hemorajik sistit yaratma riski taşır. Sistitin şiddeti tedavi öncesinde ve sonrasında agresif hidrasyonla azaltılabilir.

Mekloreタミン ilk nitrojen mustardıdır ve doğrudan toksiktir. Yarılanma ömrü birkaç dakika olan ajanın, tümörü besleyen arterlere doğrudan infüzyonu tercih edilen uygulama şeklidir. Advers etki spektrumu siklofosamidinkiyle aynıdır. Klorambusil ve melfalan kullanımında, oral olarak uygulanmalarına rağmen bulantı ve kusma şikayetleri minimal düzeydedir. Diğer toksik etkileri siklofosamidin toksik etkileriyle karşılaştırılabilir. Klorambusil belirgin şekilde immunosuprezant etkinliğe sahiptir.

Ifosamid, tıpkı siklofosamid gibi, karaciğerde hidrosilasyon ile etkin hale getirilir. Bununla birlikte, ifosamidin etkin hale getirilmesi daha yavaş bir yol izler ve çok sayıda inaktif metabolit oluşumu da ek toksik etkiler için neden yüksek dozda ifosamid gerektiğini açıklayabilir.

II.a.2 Etileniminler

Etileniminium iyonunun oluşumu nitrojen mustardları için kritik önem taşıdığından, sabit etilenimin türevlerinin antitümör etkinliğinin olması şaşırtıcı değildir. Tiofosforamid ya da tiotepa, bu türde en iyi bilinen ve klinik olarak kullanılan bileşiktir. Hem tiotepa hem de onun (hepatik karışık fonksiyonlu oksidaz sistem tarafından hızlıca dönüştürüldüğü) birincil metaboliti olan trietilenfosforamid (TEPA) DNA ile çapraz bağlar oluşturur. Özellikle mesane kanserinde intravesiküler ajan

olarak kullanılır. Tiotepa myelosüpresyon dışında çok az toksisite yaratır.

II.a.3 Alkil Sülfonatlara

Alkil sülfonatlara klinik kullanımda busulfan ve treosulfan içerir. Busulfan oral uygulamadan sonra iyi emilir. Geleneksel dozlarda busulfanın mielosüpresyondan başka çok az farmakolojik etkisi bulunur. Düşük dozlarda selektif granülositopeni belirgindir ve kronik myeloid lösemisinin kronik aşamasında birincil kullanımına yol açar. Busulfan, özellikle stem hücreleri olmak üzere, kandaki tüm elementleri baskılar ve aylarca süren uzun ve kümülatif mielosüpresyona neden olabilir. Bu nedenden ötürü allojeneik kemik iliği nakli programlarında yüksek dozlu rejimler kullanılır. Adrenal yetersizliği, cilt pigmentasyonunda artış ve pulmoner fibroz meydana gelebilir.

Treosulfan da oral olarak uygulanır. Over karinosomasında son çare geçici tedavi olarak kullanılır. Kemik iliği depresyonu başlıca toksisitesini oluşturur.

II.a.4. Nitrosoüreler

Karmustin (BCNU), lomustin (CCNU) ve semustin (metil CCNU) gibi tüm nitrosoüreler, etkinliklerini göstermek için enzimatik olmayan biyotransformasyona gereksinim duyarlar. Lipitte çözünürlük oranları yüksek olduğu için ve kan-beyin bariyerini kolayca geçebildikleri için beyin tümörlerinde çok yararlı ajanlardır. Etki mekanizmaları, DNA'nın alkilasyonu yoluyla çapraz bağların oluşturulmasına dayanır. Diğer alkilleyici ajanlarla çapraz direnç ortaya çıkmaz. Karmustin genellikle intravenöz olarak verilir. Lomustin ve semustinin avantajı oral biyoyararlanımlarının iyi olmasıdır. Kli-

nik etkinlik spektrumları birincil beyin tümörlerini, melanoma ve gastrointestinal kanserleri kapsarken, gecikmiş miyelosüpresyon ve geç renal ve pulmoner etkileri içeren toksisiteyi karmustinin toksisiteleriyle aynıdır.

II.a.5 Diğer Alkilyeyici Ajanlar

Prokarbazin bir metilhidrazin türevidir. Diğer ajanlarla kombine olarak Hodgkin hastalığını ve Hodgkin olmayan lenfomaların tedavisinde önemli bir ajandır. Metile edici bir ajandır ama DNA'yı metilleyen sitotoksik yanıtçıları üretmek için metabolik aktivasyona uğraması gerekir. Mikrosomal enzimlerin indüklenmesi, örneğin fenitoin ve diğer ajanlar tarafından, prokarbazinin aktif metabolitlerine dönüşme oranını artırır. En yaygın görülen toksik etkileri lökopen ve trombositopenidir. Çoğu hasta da hafif bulantı ve kusma meydana gelir. Prokarbazinin sedatif etkisi vardır. Alkol alınması, disulfiram tarafından da yaratılan, asetaldehid sendromuna yol açabilir.

Dakarbazin karaciğerde metabolik aktivasyona uğradıktan sonra metilleyici etkinlik kazanır. Kötü huylu melanoma, Hodgkin hastalığı ve yetişkin sarkomlarının tedavisinde kullanılır. Dakarbazin intravenöz olarak verilir. Toksikitesi çoğunlukla bulantı ve kusmadan oluşur. Miyelosüpresyon hafif ve orta dereceli olarak değişir. Üşüme, ateş, kırıklık ve miyalji gibi grip benzeri sendromlar tedavi sırasında ortaya çıkabilir. Hepatotksite, alopesi, yüz kızarıklığı, nörotoksite ve dermatoajik reaksiyonlar bildirilmiştir.

II.b. Antimetabolitler

Antimetabolitler hücre döngüsüne bağımlı ilaçlardır ve prensipte S-faza özgüdürler. Etkilerini DNA

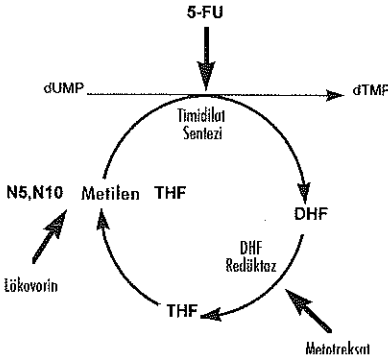
sentezi üzerinde gösterirler. Bu ajanlar genelde alkilyeyici ajanlar ile birlikte kullanılırlar. Baş ve boyun karsinomlarına karşı, akciğer, meme ve bağırsak kanserlerine karşı, osteojenik sarkom, koryokarsinom ve lösemiye karşı etkilidirler. Kemik iliği baskılanması, bulantı ve kusma yaygın advers etkileridir.

II.b.1 Folik Asit Antagonistleri

Folik asit antagonistleri, lösemide –geçici olmasına rağmen- ilk düzelmeyi sağladıkları ve katı tümör, koryokarsinomun ilk tedavisinde kullandıkları için tarihi bir ilgi görürler. Bu grubun tek temsilcisi antitümör etkileri sebebiyle kullanılan metotreksattır. Klinik uygulamaları arasında çocukluk dönemi akut lenfoblastik lösemi, koryokarsinom, osteosarkom, Hodgkin olmayan lenfoma ve Burkitt lenfoma vardır. Bununla birlikte, sedef hastalığı, romatoid artrit gibi hastalıklarda da immunosüpresant olarak metotreksat sık sık kullanılır. Metotreksat bir folik asit analogudur; etki mekanizması dihidrofolat redaktözünün inhibisyonuna dayanır. Dihidrofolat redaktözünün inhibisyonu tetrahidrofolat kofaktörlerinin depleksiyonuna yol açar ki bunlar purin ve timidilat sentezi için gereklidirler (bkz Şek. 10.2). Purin ve timidilat sentezi için gerekli olan enzimler ayrıca dihidrofolat redaktöz inhibisyonu ile akümüle olan metotreksat poliglumatları tarafından doğrudan inhibe edilir. Dirence yol açabilecek mekanizmalar tümör hücrelerine metotreksat geçişinin azaltılmasını, dihidrofolat redaktözü için antifolatın afinitesinin azalmasını, intraselüler dihidrofolat redaktöz konsantrasyonlarının yükselmesini ve timidilat sentezleme etkinliğinin azalmasını kapsar.

Metotreksat düşük dozlarda gastrointestinal yolda iyi emilir. Yüksek dozlanırsa intravenöz yoldan verilmesi gerekir. Yaklaşık %50 oranında pro-

teine bağlıdır ve çok sayıda ilaç tarafından plazma albumininden çıkarılabilir. Spinal sıvı içindeki konsantrasyonlar sistemik sirkülasyonda sabit durumdakilerin ancak %3'ünü oluşturur ve MSS'deki neoplastik hücreler olasılıkla standart dozaj rejimleriyle öldürülemez. Metotreksat plevral ve periton kaviteye yavaşça dağılır ve asitler ya da plevral ifüzyon plazma konsantrasyonlarının uzun süreli elevasyonuna ve şiddetli toksisiteye yol açarak dağılım hacmini belirgin şekilde yükseltebilir. Metotreksat özellikle glomerüler filtrasyon ve aktif tübüler sekresyon tarafından yaklaşık 8-10 saat süren eliminasyon yarılanma ömrü ile temizlenir. Renal kan akışını azaltan, nefrotoksik ya da zayıf organik asit olan ilaçlarla birlikte kullanımı (örn. steroid olmayan antiinflatuar ajanlar) ilaç atılımını geciktirebilir ve şiddetli miyelosüpresyona neden olur.



Şekil 10.2 Metotreksat ve 5FU için hedef enzimler. 5-FU, 5-florourasil; THF, tetrahidrofolik asit; DHF, dihidrofolik asit; dUMP, deoksüüridin-monofosfat; dTMP, deoksitimidin-monofosfat.

Metotreksatın advers etkileri arasında gastrointestinal şikayetler, kemik iliği baskılanması, alopesi ve nefrotoksikite sayılabilir. Metotreksatın toksik etkileri tamamen indirgenmiş folat koenzimi lökovorin (folinik asit) verilmesiyle yok edilebilir. Lökovorin kurtarması yüksek dozlarda metotreksat uy-

gulanabilmesine izin verir; örneğin, kısmi direncin ortaya çıktığı durumlarda ya da MSS'de sitotoksik metotreksat konsantrasyonları elde etmek için yüksek dozlara ihtiyaç vardır.

II.b.2. Purin Antagonistleri

Merkaptopurin (6-MP) ve tioguanin, doğal purinler olan hipoksantin ve guaninin analoglarıdır. Hem tioguanin hem de merkaptopurin, hipoksantin-guanin fosforibosiltransferazın substratlarıdır ve ribonükleotidler 6-tioguanosin monofosfat (6-tioGMP) ve 6-tioinosin monofosfata (T-IMP) dönüştürülürler. Bu monofosfatların akümüülasyonu birkaç yaşamsal metabolik reaksiyonu inhibe eder. Ayrıca bazı metabolitler purin sentezi regülörlerinin sözde geribildirim olarak rol oynarlar. Bu purin antagonistlerinin her ikisi de insan lösemisinin tedavisinde etkili ajanlardır.

Azatiopirin, merkaptopurinin ön ilacıdır ve immünoşüpresif etkinliği dolayısıyla kullanılır. Adenosin deaminaz tarafından yapılan deaminasyona dirençli iki bileşik adenosin analogu fludarabin (2-F-AraAMP) ve purin analogu kladribindir. Her ikisi de, refraktör kronik lenfositik lösemi ve düşük dereceli lenfoma hastalarında önemli etkinlik gösterirler. Pentostatin, intrasellüler adnosin akümüülasyonuna yola açan adenosin deaminazı ve DNA sentezini bloke ederek deoksiadenosin nükleotidi inhibe eder. Belirli lösemilere ve lenfomalara karşı etkilidir.

En yaygın direnç mekanizması hipoksantin-guanin fosforibosiltransferaz enziminin eksikliği ya da tamamen ortadan kalkmasıdır. Ek olarak, bu enzimin substratları için afinitesinde görülen azalmalar da dirence yol açabilir. Alkalın fosfohidrolaz düzeylerinin yüksek olması merkaptopurinin aktif metabolitlerini inaktif hale getirebilir.

Merkaptopurin oral uygulamanın ardından iyi emilir. Karaciğerdeki ilk geçiş metabolizması %5-37 arasında değişen biyoyaralanım ile sonuçlanır. Ksantin oksidaz tarafından elimine edilir. Böylece, allopurinol kandaki düzeylerini büyük ölçüde artırabilir ve etkisini güçlendirebilir. Merkaptopurin genel olarak iyi tolere edilir. Advers etkileri, kemik iliği baskılanmasını, anoreksi, bulantı, kusma ve bazen de hepatik toksisiteye bağlanan sarılığı kapsar.

Tioguaninin emilimi tam olarak gerçekleşmez ve kararlı değildir. Özellikle S-metilasyon yoluyla elimine edilir. Tioguanin, merkaptopurin ve azatioprinin aksine, dozajda azaltma yapılmaksızın allopurinol ile birlikte kullanılabilir.

Fludarabin fosfat, antiviral ajan vidarabinin florlanmış nükleotid analogudur. Sitotoksitesi tam olarak anlaşılmamıştır. Hücre zarı düzeyinde hızla defosforillenir ve ardından da intrasellüler düzeyde deoksistidin kinaz tarafından aktif trifosfat türevlerine refosforillenir. DNA plimerazını ve DNA primazını inhibe eder. DNA ve RNA'ya girer. Fludarabin 30 ve 120 dakika süren infüzyonla intravenöz olarak uygulanır. Renal boşaltım tarafından elimine edilir ve sınır yaralanma ömrü 10 saattir. Miyelosüpresyon, bulantı, kusma, üşüme ve ateş advers etkileri arasındadır. CD4 pozitif hücrelerin sayısı azalır ve fırsatçı enfeksiyon olayları artar.

Kladribin ya da 2-klorodeoksiadenosin, adenosin deaminazına dirençlidir ve deoksistidin kinaz tarafından intrasellüler fosforilasyona uğradıktan sonra DNA'ya girer. Hairy-cell lösemi tedavisinde tercih edilen ilaçtır, çünkü yüksek etkinlikle birlikte kabul edilebilir bir toksisiteye sahiptir. Kladribin oral yoldan emilimi değişkendir ve bu nedenle intravenöz olarak uygulanır. Konsantrasyon-zaman devresi bifaziktir ve plazma yarı ömrü 35 dakika ve

6.7 saattir. Boşaltımı öncelikle böbrekler tarafından yapılır. Doz sınırlaması getiren en belirgin toksisitesi miyelosüpresyondur.

Adenosin deaminaz inhibitörü pentostatin *Streptomyces*'ten elde edilen doğal bir üründür ve yapısal olarak adenosinin değişime uğradığı haline benzer (adenosin deaminaz yoluyla dehidrolize edilir).

II.b.3 Pirimidin Antagonistleri

Pirimidin antagonistleri pirimidin nükleotidlerinin sentezini inhibe eder ya da nükleik asit fonksiyonu veya sentezi gibi yaşamsal hücresel fonksiyonlara müdahale ederler. Deoksitidin ve timidin analogları DNA sentezinin inhibitörleridir ve bir ürosil analogu olan 5-fluorourasil (5-FU) hem RNA sentezinin hem de timidilat sentezinin inhibitörüdür (bkz. Şek. 27.2). Bir aspartat transkarbamilaz inhibitörü ve pirimidin sentezinin erken döneminde öneme sahip bir enzim olan PAIA (N-fosfono-asetil-L-aspartat), deneysel sistemde 5-FU ile birlikte sinerjistik etkinlik sağlar. En iyi bilinen pirimidin antagonistleri, 5-fluorourasil ve 5-fluorodeoksiüridin (5-FUDR) gibi halojenlenmiş pirimidinlerdir. Sitarabinde (AraC) sitidin ribozu arabinoz ile yer değiştirir. Diğer iki sitidin analogları ise DNA metilasyonu inhibitörü ve ayrıca bir sitidin antimetaboliti olan 5-azasitidin ve difluorodeksisitidindir (gemsitabin).

Fluorourasil, tümör içinde üridin kinaz yoluyla aktif metaboliti 5-fluorodeoksiüridin monofosfata (5-FdUMP) aktive edilir ve bu metabolit timidilat sentezini inhibe ederek hücreyi timidilattan yoksun bırakır. 5-Fluorourasil ayrıca hem RNA'ya hem de DNA'ya girer. Üridin kinazın düşmesiyle direnç meydana gelebilir ve böylece 5-FU'nun biyoaktivasyonu azalır. Mutasyon ya da timidilat sentezinin yüksek

düzeyde olması duyarlılığın azalmasını indükler. Klinik uygulamaları metastatik meme karsinomasını, overyan, prostat, pankreatik ve hepatik karsinomaları kapsar. Kolorektal karsinoma tedavisinde 5-fluorourasil etkili bir adjuvan olabilir. 5-FU intravenöz yoldan verilmelidir. Dihidroprimidin dehidrojenaz tarafından primidin ringin azalmasıyla inaktive olur. Bu aktivitesi yetersiz olan hastalarda 5-FU'ya karşı yüksek hassasiyet görülür. Purin analoglarından çok daha fazla toksiktir. Advers etkiler genellikle büyük bir gecikme sonrasında ortaya çıkar. İlk enjeksiyondan 9-14 gün sonra miyelosüpresyon görülür. Diğer advers etkileri arasında anoreksi, bulantı, stomatit, diyare ve alopesi sayılabilir. Akut serebellar sendrom ve ayrıca kardiyak toksisite bildirilmiştir.

5-FUdR ya da floksüridin, timidin ya da deoksüridin fosforilaz tarafından 5-FU'ya dönüştürülür. İki ajanın farmakolojilerinin ve toksisitelerinin aynı olması bu nedenle şaşırtıcı değildir. Floksüridin de parenteral olarak verilir, çünkü oral emilimi tam değildir ve ne kadar emileceği tahmin edilemez. Metastatik kolon karsinoması tedavisinde hepatik artere sürekli infüzyon yoluyla uygulanır. İlaç karaciğerdeki ve diğer dokulardaki metabolizma ile elimine edilir.

Sitarabin yapısal olarak deoksisitidin analogudur. Deoksisitidin kinaz tarafından S-faz sırasında DNA polimerazını inhibe eden aktif metaboliti AraCTP'ye dönüştürülmesi zorunludur. AraC'nin tümör hücreleri tarafından düşük geri alımı nedeniyle ya da AraC'nin AraCTP'ye dönüşümünü azaltan deoksisitidin kinaz düzeylerinin düşmesi sonucunda direnç ortaya çıkabilir. Yüksek sitidin deaminaz aktivitesi ayrıca AraCTP'nin bozulmasını da arttırır. AraC'nin en önemli klinik uygulaması akut miyelositik lösemide remisyon indüksiyonudur. Oral uygulamanın ardından, gastrointestinal yolda-

ki metabolizmaya bağlı olarak sadece yaklaşık %20'si emilir ve bu nedenle ilaç intravenöz olarak uygulanır. AraC'nin advers etkileri miyelosüpresyon, gastrointestinal rahatsızlıklar ve geri döndürülebilir hepatik fonksiyon bazukluğunu kapsar. İlaç yüksek dozlarda verildiğinde nörotoksisite meydana gelebilir.

Gemcitabin, hücre içinde nükleosid kinaz tarafından difosfat ve trifosfat olarak harekete geçirilir. Gemcitabin difosfat, ribonükleotid redaktörü inhibe ederek DNA sentezini inhibe ederken, gemcitabin trifosfat DNA'ya girmek için deoksisitidin trifosfat ile rekabet eder. Gemcitabin, küçük hücreli olmayan akciğer karsinomasının ve pankreasın adenokarsinomasının tedavilerinde kullanılır. İntravenöz olarak verilir ve yaklaşık 50 dakika olan eliminasyon yarılanma ömrüyle metabolize edilir. Advers etki spektrumu 5-FU'nunkiyle karşılaştırılabilir.

Raltitrekse, timidilat sentezini inhibe eden bir folik asit analogudur. Hücre içinde oluşturulan raltitrekse poliglumatları, parent bileşiklerden daha güçlü bir timidilat sentezleme inhibitörüdür. Metotrekse poliglumatlarına benzer şekilde bu poliglumatlar da raltitrekse dokularda uzun süre tutabilir. Raltitrekse kolon karsinomalarının tedavisinde kullanılır. İntravenöz olarak verilir ve neredeyse 200 saatlik bir eliminasyon yarı ömrüyle özellikle renal boşaltım aracılığıyla elimine edilir. Raltitrekse oldukça iyi tolere edilir, ama yine de yaşamı tehdit edici miyelosüpresyon ortaya çıkabilir.

II.c. Bitkisel Alkaloidler

II.c.1. Vinka Alkaloidler

Vinka alkaloidler vinkristin ve vinblastini içerir. Bu karmaşık heterosiklik alkaloidler Cezayir me-

nekşesinden elde edilir. Vindesin ve venorelbin semisentetik analoglardır. Bu ilaçlar M-faza özüdür. Özel olarak tübülüne bağlanarak mikrotübüllerin ploidimerizasyonunu inhibe ederler. Sonuçta ortaya çıkan etkisiz kromozom ayrışması hem normal hem de kötü huylu hücrelerde apoptoz başlatır.

Presept tek tek vinka alkaloidleri arasında çapraz direnç bulunmaz. Bununla birlikte, çoklu ilaç dirençli hücreler harekete geçen efluks pompaya bağlı olarak vinka alkaloidlerine, epipodofilotoksinlere, antrasiklinlere, daktinomisine ve kolsisine çapraz direnç gösterebilirler. Sadece vinorelbin oral olarak verilebilir. Biyoyararlanım oranı yaklaşık %30'dur. Diğer üçü intravenöz olarak uygulanır. Hepsi karaciğerde metabolize edilir; 12 ile 40 saat arasında değişen eliminasyon yarı ömrüyle safrada veya idrarda atılırlar. Vinblastinin bir aktif metaboliti, desasetilvinblastin, bilinmektedir.

Yapısal olarak benzemelerine rağmen anti-tümör etkinliklerinde ve toksisitelerinde önemli değişiklikler vardır. Vinkristin, çoğunlukla kombine ilaç rejimlerinde, çocukluk dönemi lösemisine, Hodgkin ve Hodgkin olmayan lenfomaya, testiküller ve overyan karsinomalara, beyin tümörlerine ve nöroblastoma karşı kullanılır. Vinblastinin başlıca endikasyonu (bleomisin ve sisplatin ile kombine olarak) metastatik testiküler kanser tedavisidir. Ayrıca lenfomalara, Kaposi sarkom ve nöroblastoma karşı da etkinliği vardır. Vindesin çocukluk dönemi lösemisinde ve sisplatin ile birlikte akciğer kanseri tedavisinde kullanılır. Vinorelbin küçük hücreli olmayan akciğer kanserine ve meme kanserine karşı etkilidir.

Vinkristinde miyelosüpresyon ortaya çıkması sınırlıdır ama yarattığı nörotoksite doz sınırlayıcı niteliktedir. Diğer yandan, vinblastinin en önemli

toksisitesi miyelosüpresyonken, ciddi nörotoksite riski doğurmaz. Vindesinin ve vinorelbinin toksisite spektrumu bu iki aşırı uç arasındadır. Vinka alkaloidleri antiidiüretik hormonun uygunsuz şekilde salgılanmasına neden olabilirler.

II.c.2. Taksanlar

Paklitaksel ve dosetaksel, taksanlar grubuna girerler. Paklitaksel (taksol) başlangıçta porsuk ağacı kabuğundan izole edilirdi ama günümüzde porsuk ağacı yapraklarından kısmi olarak sentezlenebilmektedir. Karmaşık taksan ringine sahip diterpenoid bir bileşiktir. Sonradan gerçekleştirilen derivatizasyon daha güçlü bir analog olan dosetakselin ortaya çıkmasını sağlamıştır. Taksanlar ayrıca M-faza özüdür. Özellikle β tübülüne bağlanarak, vinka alkaloidlerin aksine, mikrotübüllerin polimerizasyonu arttırırlar ve dolayısıyla metafaz sırasında mitotik iğcikleri stabilize eder. Böylece tümör hücrelerinin metafazdan geçmesini engelleyerek metafaz arestine yol açar. Klinik ilaç direncinin mekanizması bilinmemektedir ama β tübülünün değişikliğe uğramasını içeriyor olabilir. Paklitaksel, sisplatin ile birlikte metastasize overyan karsinomunun tedavisinde kullanılır. Taksanlar ayrıca meme kanserine ve bazen de baş ve boyun karsinomasına karşı kullanılırlar.

Taksanlar pratikte suda çözünmezler ve etanolün polietoksillenmiş hint yağı ile karışımlarıyla sınırlanmıştır. Genel olarak 3-24 saatlik infüzyon ile verilirler. Taksanlar %90-95 oranında plazma proteinerine bağlıdır ve esasen karaciğerde P450 enzimleri tarafından metabolize edilirler. %10'dan daha az bir oranda parent bileşikler olarak idrarda atılırlar. Dosetakselin eliminasyon yarı ömrü 10 saatken, paklitakselinin yarı ömrününün 5 ila 50 saat arasında değiştiği bildirilmiştir. Ketokonazol ve eritromisin gibi sitokrom P450 isoenzimi CYP3A4 inhibitörleri konrendikedir.

En sık görülen advers etkiler, kemik iliği süpresyonu, alopeji ve hipersensitivite reaksiyonlarıdır. Hastalar kortikosteroidler ve H1 antihistaminlerle korunmalıdır. Mukozit için ayrıca H2 anatagonistleri de bazen tavsiye edilirler. Nörotoksisite ve kardiyotoksisite çoğunlukla hafif düzeydedir ama ciddi sorunlara yol açabilir.

II.d. Sitotoksik Antibiyotikler

Antibiyotiklerin kapasitesi antitümör etkinlikleri nedeniyle kullanılır ve sitotoksitelerinden DNA'ya bağlanmaları sorumludur. DNA'ya bağlı RNA polimerazını ve DNA polimerazını çeşitli derecelerde inhibe edebilirler. Ek olarak DNA'da tek ipçik kırılmalarına neden olabilirler. Bleomisin dışında hücre döngüsüne özgü değildirler (CCNS) ve buna rağmen, DNA fonksiyonunu inhibe eden bileşiklerden bekleneceği üzere, S-fazında en üst düzeyde toksisite oluşur. Fosfolipoprotein pompaları tarafından tümör hücrelerinden ajanların çıkarılmasından dolayı direnç meydana gelebilir.

II.d.1 Aktinomisinler

Antitümör özelliği taşıyan ilk antibiyotik *Streptomyces* türlerinden izole edilen antinomisin A'dır. Aktinomisinler, peptid yan zinciriyle birlikte bir planar kromofor (bileşiklerin parlak renginden sorumludur) içeren kromopeptidlerdir. Bu grubun klinik kullanımda olan en önemli temsilcisi antinomisin D, başka bir deyişle daktinomisindir. Etki mekanizması iki lifli DNA'nın minör deliklerinin arasına girmesine ve RNA polimerazına ve topoizomeraz II'ye müdahale etmesine dayanır. Başlıca endikasyonları çocuklarda rabdomyosarkom ve Wilm tümörüdür. Metotreksat ile kombine olarak koryosarkinom tedavisinde kullanılır. Daktinomisin intravenöz olarak uygulanır. Sıradan ve idrarda parent bileşik olarak

boşaltılır ve eliminasyon yarılanma ömrü 35 saattir. Daktinomisin kan-beyin bariyerini geçmez. Advers etkileri arasında anoreksi, bulantı, kusma, kemik iliği süpresyonu ve alopeji bulunmaktadır. İlacın verilmesi sırasında ekstrasvazasyon sonucu olarak şiddetli toksisite meydana gelebilir.

II.d.2. Antrasiklinler

Antrasiklin antibiyotikler doksorubisin, daunorubisin, epirubisin ve sentetik ajanlar idarubisin ve mitoksantronu içerir. Doğal ürünler *Streptomyces peucetius*'dan türetilirler. Şeker daunosamine ilişik tetrasiklin ring yapısına sahiptirler. Kuinon ve hidrokuinon grupları, onların oksidanlar ve redaktif ajanlar olarak fonksiyon göstermelerine olanak tanır. DNA'nın arasına girerler ve hem replikasyonu hem de transkripsiyonu bloke ederler. Ayrıca, muhtemelen serbest radikal mekanizmaları yoluyla ya da topoizomeraz II yoluyla lif kırılmaları meydana gelir. Doksorubisinin spektrumu geniştir ve pek çok tümöre karşı kemoterapi rejimleriyle birlikte kullanılır. Daunorubisin ve idarubisinin spektrumu daha dardır ve özellikle akut lösemiler için kullanılırlar. Epirubisin, doksorubisinin stereoizomeridir ve spektrumu çok geniştir. Mitoksantron akut miyelojenöz lösemi, Hodgkin olmayan lenfoma ve meme kanseri tedavisinde kullanılır.

Antrasiklinler intravenöz olarak uygulanırlar. Doksorubisin dokulara hızla dağılır ve birkaç gün olan eliminasyon yarılanma ömrü ile gaitada ve idrarda yavaş yavaş elimine edilir. Daunorubisin karaciğerde yoğun metabolizmaya uğrar ve diğerlerine ek olarak aktif daunorubisinofe metabolize edilir; eliminasyon yarılanma ömrü ise yaklaşık 30 saattir. Epirubisinin ve idarubisinin kinetik profilleri daunorubisin ile aynıdır ve sırasıyla epirubisinol ve idarubisinol onların başlıca metabolik ürünleridir.

Mitoksantronun kinetik davranışı daha çok doksorubisine benzer ve vücuttan özellikle parent bileşik olarak ya da inaktif metabolit şeklinde yavaşça elimine edilir. Antrasiklinler kan-beyin bariyerini geçmezler.

Advers etkileri, miyelosüpresyonu, alopesiyi ve gastrointestinal rahatsızlıkları içerir. En önemli doza bağlı kardiyak toksisitedir; kümülatif ve tedavinin bitmesinden haftalar ya da aylar sonra konjestif kalp yetersizliği ile baş gösterir. Bu konjestif kalp yetersizliği dijitalise yanıtızdır ve mortalite oranı yüksektir. Doksorubisin ve daunorubisin için tavsiye edilen en yüksek kümülatif dozlar 550mg/m², mitoksantron için 160mg/m² ve epirubisin için 900mg/m²'dir.

II.d.3 Diğer Sitotoksik Antibiyotikler

Bleomisin, *Streptomyces verticillus*'un doğal oluşumlu fermentasyon ürünlerinin (Cu²⁺ ile kompleks temel glikoproteinler) karışımıdır. DNA'nın temel eşlerinin arasına girer ve ayrıca sonradan DNA'ya zarar veren oksijen radikallerini üretmek demiri şelat hale getirir. Antibiyotikler arasında hücre döngüsüne özgü tek ajandır ve hücre döngüsünün G2 fazında hücrelerin akümülyasyonuna neden olur. Bleomisin, çeşitli dokularda bulunan bleomisin hidrolaz tarafından kısmen etkisizleştirilir. Bleomisin dirençli bazı hücreler yüksek düzeyde hidrolaz etkinliğe sahiptirler. Bleomisin kombine rejimlerde lenfomaların tedavisinde, testiküler ve overyan kanserleri ve diğer katı tümörleri tedavi etmede kullanılır. Bleomisin parenteral olarak uygulanır. İdrarda elimine edilir ve eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 3 saattir. Hipertermi, baş ağrısı, bulantı ve kusma advers etkileri arasındadır. Bleomisinin miyelosüprasis etkisi en alt düzeydedir. Şiddetli deri ve pulmoner toksite sergileyebilir ki bu durum do-

kulardaki mevcut hidrolaz aktivitenin düşük olmasıyla açıklanabilir. Pulmoner toksite, yaşamı tehdit eden pulmoner fibroza ilerleyebilir.

Mitomisin *Streptomyces caespitosus*'dan izole edilen bir antibiyotiktir. Hücre içinde indirgenmiş kuinona aktive edilir ve daha sonra alkilleyici ajan haline gelir. DNA'da çapraz bağlar oluşturur ve DNA sentezini inhibe eder. Mitomisine gösterilen direncin bir kısmı indirgenmiş kuinonun inaktivasyonuna atfedilebilir. Mitomisin kombine rejimlerde serviks, kolon, rektum, meme, mesane, baş ve boyun ve ayrıca akciğer karsinomalarına karşı kullanılır. Mitomisin intravenöz olarak verilir ya da mesane karsinomasını tedavi etmek için doğrudan mesane içine instile edilebilir. Karaciğerde kapsamlı bir metabolizmaya maruz kalır. Kemik iliği süpresyonu en çok dile getirilen toksitesidir. Nefrotoksite ve pulmoner toksite de görülebilir.

II.e. Topoizomeraz İnhibitörleri

II.e.1. Topoizomeraz I İnhibitörleri

Topoizomeraz I inhibitörleri irinotesan ve topotesanı içerir. Bunlar suda çözünür kamptotesin analoglarıdır. Her ikisi de intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır. Sitotoksik etkileri sonuçta hücre ölümüne yol açan topoizomeraz I-DNA kompleksi ile etkileşim yoluyla ortaya çıkar.

İrinotesan canlı dışında (*in vitro*) ve canlı ortamda (*in vivo*) geniş bir etkinlik spektrumu sergilemektedir ve diğer antineoplastik ajanlarla birlikte verildiğinde sinerjistik etkiler ortaya çıktığı gözlenmiştir. İrinotesan şimdi klinik uygulamada kolorektal karsinoması olan hastalarda kullanılan aktif bir ajandır. İrinotesan karboksilesteraz tarafından aktif bir metabolite metabolize edilir. Yaklaşık 15 saatlik

terminal eliminasyon yarı ömrüyle hepatik metabolizma ve biliyer boşaltım tarafından temizlenir. İri-notesanla ilişkilendirilen başlıca toksisiteler diyare ve lökopenidir.

Topotesana ovaryan kanser tedavisinde başvurulur. Bununla beraber, topotesan, çocuklarda görülen nöroblastom, hemolojik kötü huylu hastalıklar, rabdomyosarkom ve küçük hücreli akciğer kanseri gibi diğer kanser türlerine karşı belirgin etkinlik gösterir. Topotesan sitokrom P450 aracılığıyla klinik açıdan önemli olan oksidatif metabolizmaya maruz kalır. Eliminasyon yarılanma ömrü 2 ila 3 saattir. En sık görülen toksisiteler doz sınırlayıcı miyelosüpresyon, bulantı ve kusmadır.

II.c.2. Topoisomerez II İnhibitörleri

Topoizomerez II inhibitörleri, etoposid ve teniposid podofilotoksinin semisentetik türevleridir. Topoizomerez II ve DNA ile bir kompleks oluştururlar ve iki iççikli DNA kırılmasına ve sonuçta hücre ölümüne yol açar. Hücre döngüsünün S ve G2 fazlarındaki hücreler buna daha duyarlıdır. Etoposid ve teniposid antitümör aktivitede benzer bir spektruma sahiptirler. Lösemilerde, lenfomalarda kullanılırlar ve etoposid testiküler kötü huylu hastalıklarda ve küçük hücre akciğer kanserinde kullanılır.

Etoposid, özellikle üriner boşaltım tarafından elimine edilir ve eliminasyon yarılanma ömrü 6 ila 12 saat arasında değişir. Bunun tersine teniposidin yaklaşık %80'lik bölümü idrarda boşaltımdan önce metabolize edilir. Her iki ilaç da yüksek oranda proteine bağlıdır ve plazma albümini yüksek hastalarda yüksek oranda toksiktirler. Etoposidin doz sınırlayıcı toksisitesi lökopenidir. Alposi de sık sık görülür. Etoposidle kombine rejimlerden sonra ikincil lö-

semi de bildirilmiştir. Miyelosüpresyon, bulantı ve kusma, teniposidin başlıca toksik etkileridir.

II.f. Diğer Antitümör Ajanlar

Amsakrin (m-AMSA), DNA'ya giren ve DNA topoizomerez II'yi inhibe eden sentetik bir aminoakridindir. M-AMSA antirasiklinlerle çapraz dirençli değildir ve akut lenfomatik olmayan lösemide kısmen etkilidir. Amsakrin intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır. Karaciğerde metabolize edilir ve 6-9 saatlik eliminasyon yarılanma ömrüyle safrada elimine edilir. Başlıca toksisitesi kemik iliği depresyonudur. Gastrointestinal rahatsızlıklara sık rastlanır. Nörotoksitite ve kardiyotoksitite de meydana gelebilir.

Asparaginaz *Escherichia coli*'den izole edilen bakteriyel bir enzimdir. Enzim, asparagin sentezi düşük ya da yetersiz olan ve bu nedenle dış kaynaklı asparagine gereksinim duyan tümör hücrelerini protein sentezin için gerekli olan asparaginden yoksun bırakır. Çocukluk çağı akut lösemi tedavisinde uygulanan kombine rejimlerde kullanılır. İnt-ravenöz yoldan uygulanır ve 4 ile 20 saat arasında değişen bir yarılanma ömrüyle elimine edilir. Gastrointestinal şikayetlere sık rastlanır. Diğer advers etkileri nörotoksitite, hepatoksitite ve ayrıca protein sentezinin inhibe edilmesine bağlı olarak hemostaz rahatsızlıkları görülür.

Hidroksikarbamid (hidroksiüre), ribonükleosid difosfat redaktöz enzimini inhibe eder ki bu enzim DNA biyosentezi açısından kritik önem taşıyan ribonükleotidlerin deoksiribonükleotidlere dönüşümünü katalize eden enzimdir. İlaç S-faza özgüdür. Ribonükleotid difosfat redaktözünün artmasıyla direnç ortaya çıkabilir. Başlıca endikasyonları kronik granülositik lösemi, polisitemi verayı da içeren miyeloproliferatif düzensizlikler ve temel trombositoz-

lardır. Ayrıca baş ve boyun kanseri radyoterapisiyle kombine olarak ve serviks karsinomasında kullanılır. Hidroksikarbamid oral uygulama sonrasında iyi emilir. Kısmen karaciğerde metabolize edilir ve 2-5 saatlik eliminasyon yarı ömrüyle idrarda değişmiş olarak atılır. Başlıca toksisitesi kısa süreli kemik iliği depresyonunu içerir.

Sisiplatin (cis-diamindikloroplatinyum) divalent suda çözünür platinyum içeren bir kompleksdir. Doğrudan DNA ile reaksiyona girer ve hem intra- hem de inter-ipçik çapraz bağların oluşmasına neden olur. Ayrıca DNA kırılmalarına yol açar ve DNA replikasyonunu ve RNA transkripsiyonunu inhibe eder. DNA ekskizyon onarım enzimlerinin düzeyinin artmasıyla birlikte direncin meydana gelmesine yol açan bir mekanizma ortaya çıkar. Diğer anti-kanser ilaçlarla kombine tedavilerde testiküler ve overyan kanserlerin tedavisinde kullanılır ve ayrıca mesane, baş, boyun ve endometriyum kanserlerine karşı yüksek aktivite sergiler. Hızlı enjeksiyonla intravenöz olarak ya da sürekli infüzyon şeklinde verilir. %90 civarında plazma proteinlerine bağlıdır ve idrarda boşaltılarak yavaşça elimine edilir. Nöfrotoksisite ve ototoksisite en önemli advers etkileridir. Yeterli hidrasyon sayesinde nöfrotoksisite yaratma riski sınırlanabilir. Belirgin şekilde bulantı ve kusmaya sık rastlanır. Sadece hafif ve ılımlı miyelosüpresyon görülür. İntravenöz epinefrin ve kortikosteroidlere ya da antihistaminlere yanıt olarak psödo-alerjik reaksiyonlar ortaya çıkabilir.

Karboplatin, platinyumun daha karmaşık bir moleküle ortaklık ettiği bir platinyum kompleksidir. Etki mekanizması ve antitümör etkinlik spektrumu sisplastininkiyle aynıdır. Fakat karboplatin sisplastinden daha iyi tolere edilir.

Hastanın tümöre verdiği biyolojik yanıtı değiştiren ajanlar giderek ya neoplastik hücrelere immü-

nolojik yanıtları uyaran, hastayı kemoterapinin kötü etkilerine karşı koruyan bu tür ajanlar ya da tümör üzerinde doğrudan etkisi olan ajanlar şeklinde tanımlanır. Bu tür ajanlar interferonları, interlökinleri, hematopoitik büyüme faktörlerini, tümör nekroz faktörünü ve çeşitli monoklonal antikorları ve tümör vaksinlerini kapsarlar.

III. HORMONAL AJANLAR

III.a. Hormonlar

Onkolojide hormon kullanımının prensiplerinden biri, hormona duyarlı dokularda meydana gelen tümör gelişiminin karşıt etkili hormonlar tarafından, hormon antagonistleri tarafından ya da uyarıcı hormonların sentezini inhibe eden ajanlar tarafından inhibe edilebilme olasılığıdır. Diğer hormon tedavileri daha az özgül olan antimitotik etkilere dayanır.

III.a.1 Glükokortikosteroidler

(bkz. Bölüm 7, II.b)

Kortikosteroidler lenfositik hücrelerin proliferasyonunu baskılar ve böylece akut lenfoblastik ya da ayrılanamayan çocukluk çağı lösemisi, kronik lenfositik lösemi Hodgkin lenfoması ve diğer lenfoma türleriyle savaşmada yararlıdır. Tedavi genellikle diğer ajanlarla kombine bir steroid ile başlar. İlgisiz ajanlara karşı çapraz direnç olduğuna dair bir kanıt yoktur. Çoğunlukla prednison kullanılır, fakat uygun dozlarda benzer etkiler başka glükokortikosteroidlerle de sağlanabilir.

III.a.2. Östrojenler (bkz. Bölüm 7, VI.b)

Prostat ve meme bezleri gelişmeleri ve işlevlerini yerine getirmeleri için hormonlara bağlıdır.

Östrojenler (diethylstilbestrol, etinil östradiol, fosfestrol), bağlı östrojenler ve poliöstradiol fosfat, meme ve prostat kanseri tedavi rejimlerinde kullanılırlar. Fakat, özel östrojen reseptörleri eksik olan meme kansinomaları hormonal tedaviye nadiren yanıt verirler.

Fosfestrol prostat kanseri tedavisinde endikedir. Diethylstilbestrol defosforillenen sentetik steroid olmayan bir östrojen türüdür. Poliöstradiol fosfat, prostat kanseri tedavisinde yaygın kullanılan desteklenen bir etkinliğe sahiptir. Dokularda depolanır ve yavaşça östrojene defosforillenir.

III.a.3. Progesteronlar (bkz. Bölüm 7, VI.c)

Onkolojide progesteronlar, metastatik, hormonal bağlı meme kanseri tedavisinde ve endometrial kanserin idaresinde ikincil (secondline) hormonal tedavi olarak kullanılırlar. Progesteronlar ayrıca prostat ve böbrekte metastatik kansinomalara karşı da etkili olabilirler. Progesteronun kendisinin oral emilimi zayıftır ve kas içine uygulanması gerekir. Ayrıca hidroksiprogesteron kaprot ve medroksiprogesteron asetat da kas içine verilir. megestrol asetat ise oral bir ajandır.

III.a.4. Gonadotropin Salgılatıcı Hormon Analogları (bkz. Bölüm 7, I.a.1)

Gonadotropin salgılatıcı hormonun sentetik analogu gonadorelin ve onun daha güçlü ve uzun etkili analogları (örn. buserelin, goserelin, löprorelin ve triptorelin) prostatın metastatik testosterona duyarlı kansinomalının idaresinde kullanılır. Etki mekanizmaları ön hipofiz lobundaki gonadotropin üretici hücrelerin down regülasyona uğratılmasına ve tüketilmesine dayanır. Başlangıçta hastalığın geçici olarak alevlenmesini indükleyebilirler ama bu tedaviyi bırakmak için bir neden olmamalıdır.

III.b. Hormon Antagonistleri [bkz. Bölüm 24, VI.e]

III.b.1 Antiöstrojenler

Tamoksifen ve torimefen rekebet ederek östrojen reseptörlerine bağlanırlar. Hem östrojen agonistleri hem de antagonistleri olarak etki gösterirler. Onkolojide daha önemli olan antagonist aktiviteyi kullanılır. Antiöstrojen reseptör kompleksi, tümör büyüme faktörlerinin dışı vurumunu başlatan östrojen yanıt elementine çok kolay bağlanmaz. Bununla beraber, bu ajanların östrojenik özellikleri nedeniyle tomoembolik olaylarla karşılaşma riski artabilir. Torimefen ve özellikle tamoksifen, östrojene bağlı meme kanseri tedavisinde kullanılırlar. Tamoksifen oral uygulamanın ardından yavaş emilir. N-desmetiltamoksifene ve daha sonra da güçlü antiöstrojenik aktiviteye sahip 4-hidroksi-N-desmetiltamoksifene metabolize edilir. Tamoksifenin eliminasyon yarılanma ömrü 7 gün, başlıca metabolitinininki ise 14 gündür.

Tamoksifene en sık gösterilen advers reaksiyonlar arasında sıcak basması, bulantı ve kusma vardır. Endometrial kansere yakalanma olasılığı kadınlarda uzun süreli tamoksifen tedavisiyle belirgin şekilde artar.

III.b.2. Antiandrojenler

Steroid olmayan antiandrojenler flutamid, bicalutamid ve nilutamid kapsar. Androjen reseptörüne bağlanarak reseptörün sitoplazmadan çekirdeğe nükleusa geçmesini inhibe ederler. Flutamid ayrıca testosterondan aktif dihidrotestosteron oluşmasını da inhibe eder. Bu ajanlar ilerlemiş prostat kanserinde, çoğunlukla gonadotropin salgılatıcı hormon agonistleri ile kombine olarak kul-

lanırlar. Flutamid, bikalutamid ve nilutamid oral uygulama sonrasında yavaşça emilirler. Flutamid α -hidroksiflutamide metabolize edilir ki kendisi parent bileşikten çok daha aktiftir ve 5-8 saatlik bir eliminasyon yarılanma ömrüyle idrarda elimine edilir. Nilutamid ve bikalutamid de metabolize edilirler ve eliminasyon yarı ömürleri (sırasıyla) 2-3 gün ve 7 gündür.

Bu ajanların advers etkileri arasında ara sıra diyare, bulantı, kusma, çeşitli derecelerde cinsel fonksiyon kaybı ve düşük libido sayılabilir.

III.b.3 Enzim inhibitörleri

Adrenaller içinde aminoglutetimid, kolesterolün pregnolona dönüşmesini inhibe eder ve böylece kortizol sentezini de inhibe eder. Perfiferde, androstenedionun östrona ve östrodiol aromatisasyonunu inhibe ederek androjenlerin östrojene dönüşmesini bloke eder. Metastatik meme kansinomasının idaresinde ve ilerlemiş prostatik kansinomada hafifletici olarak kullanılır. Aminoglutetimid kullanımı gerekli kortizole ikame eder. Aminoglutetimid oral uygulamadan sonra iyi emilir. İdrarda, yaklaşık %50 oranında parent bileşik ve yaklaşık 15 saatlik bir eliminasyon yarı ömrü ile elimine edilir ve bu süre, kronik dozdan sonra otoindüksiyon sonucunda 9 saate düşer.

Aminoglutetimid sedatif-hipnotik glutetimidin bir analogu olduğu için uyku hali çok sık rastlanılan bir advers etkidir. Puritik makulopapular kaşıntılar sık sık meydana gelir. Aminoglutetimid ilaç metabolize eden enzimlerin güçlü bir indükleyicisidir.

Formestan, anastrozol ve letrozol kortikosteroid üretimini etkilemeksizin androstenedionun östrona dönüşümünü azaltan özel aromataz inhibi-

törleridir. Östrojen sentezini kesintiye uğrattıkları için metastatik östrojen duyarlı meme kanseri tedavisinde yararlı olabilirler. Formestan kas içine uygulanmak zorundayken, anastrozol ve letrozol oral yoldan uygulanabilme avantajına sahiptirler. Formestan karaciğerde 5-6 günlük bir eliminasyon yarı ömrüyle metabolize edilir. Anastrozol ve letrozolun eliminasyon yarı ömürleri yaklaşık 40-50 saattir. Bu ajanların advers etkileri özellikle antiöstrojenik etkilerinden ileri gelir. Letrozol sitokrom P450 enzimlerinin inhibitörüdür ve bu ajanla oluşabilecek etkileşimler tahmin edilebilir.

KAYNAKÇA

- Balducci L, Extennann M (1997) Cancer chemotherapy in the older patient: what the medical oncologist needs to know. [Review]. *Cancer* **80**(7), 1317-22.
- Borchmann P, Schnell R, Diehl V, Engert A (1998) New drugs in the treatment of Hodgkin's disease. *Ann Oncol* **9** (Suppl. 5), S103-S108.
- Chabner, BA, Wilson WH (1994) Pharmacology and toxicity of antineoplastic drugs. In, *Williams' Hematology*, 5th edition, editors Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ.
- Dumontet C, Sikic BI (1999) Mechanisms of action of and resistance to antitubulin agents: Microtubule dynamics, drug transport, and cell death. / *Clin Oncol* **17**(3), 1061-70.
- Favoni RE, de Cupis A (1998) Steroidal and nonsteroidal oestrogen antagonists in breast cancer: basic and clinical appraisal. [Review]. *Trends Pharmacol Sci* **19**(10), 406-15.
- Gatto B, Capranico G, Palumbo M (1999) Drugs acting on DNA topoisomerases: recent advances and future perspectives. *Curr Pharm Design* **5**(3), 195-215.

- Giverhaug T, Loennechen T, Aarbakke J (1999) The interaction of 6-mercaptopurine (6-MP) and methotrexate (MTX) *Gen Pharmacol* **33**(4) 341-6.
- Goss PE (1998) Pre-clinical and clinical review of vorozole, a new third generation aromatase inhibitor. [Review]. *Breast Cancer Res Treat* **49** (Suppl. 1), S59-65.
- Hortobagyi GN, Hung M-C, Buzdar AU (1999) Recent developments in breast cancer therapy. *Semin Oncol* **26**(4, Suppl. 12), 11-20.
- Kamen B (1997) Folate and antifolate pharmacology. [Review]. *Semin Oncol* **24**(5, Suppl. 18), S18-39.
- Kaufmann M (1997) A review of endocrine options for the treatment of advanced breast cancer. *Oncology* **54** (Suppl. 2) 2-5.
- Links M, Lewis C (1999) Chemoprotectants: a review of their clinical pharmacology and therapeutic efficacy. [Review]. *Drugs* **57**(3), 293-308.
- Lupulescu AP (1996) Hormones, vitamins, and growth factors in cancer treatment and prevention. A critical appraisal. [Review]. *Cancer* **78**(11), 2264-80.
- Machover D (1997) A comprehensive review of 5-fluorouracil and leucovorin in patients with metastatic colorectal carcinoma. [Review], *Cancer* **80**(7), 1179-87.
- Messinger Y, Uckun FM (1999) A critical risk-benefit assessment argues against the use of anthracyclines in induction regimens for newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia and Lymphoma* **34**(5-6), 415-32.
- Nabholtz J-M (1999) The role of taxanes in the management of breast cancer. *Semin Oncol* **26**(3, Suppl. 8), 1-3.
- Ogawa M (1999) Novel anticancer drugs in Japan. *J Cancer Res Clin Oncol* **125**(3-4), 134-40.
- Pratt WB, Ruddon RW, Ensminger WD, Maybaum J. (1994) *The Anticancer Drugs*, 2nd edition Oxford University Press, New York.
- Rustum YM, Harstrick A, Cao S, *v.d.* (1997) Thymidylate synthase inhibitors in cancer therapy: direct and indirect inhibitors. [Review]. *Clin Oncol* **15**(1), 389-400.
- Toma S, Ugolini D, Palumbo R (1999) Tamoxifen in the treatment of metastatic malignant melanoma: still a controversy? (Review) *Int J Oncol* **15**(2), 321-37.
- Tsiftoglou AS (1998) Mechanisms of multidrug resistance (MDR) in cancer: an overview. *Rev Clin Pharmacol Phar-macokinet Int Ed* **12**(3), 87-90.
- Wiseman LR, Adkins JC (1998) Anastrozole. A review of its use in the management of postmenopausal women with advanced breast cancer. [Review]. *Drugs Aging* **13**(4), 321-32.
- Yamashita J, Abe M, Ogawa M (1998) Endocrine therapy in pancreatic carcinoma. [Review], *Oncology* **55** (Suppl. 1), 17-22