

ÇOCUKLUK ÇAĞI KANSERLERİNDE KEMOTERAPİ

Bahar BEKER*

Kemoterapi, özellikle çoğalan hücelere karşı, tercihen seçici ölüm sağlayan sentetik, doğal, biyolojik ya da hormonal ajanlarla yapılan tedavi şeklinde tanımlanabilir. Çocukluk çağı kanserlerinde başarılı kemoterapi uygulamaları sayesinde son 30 senede sağ kalım oranlarında dramatik artış elde edilmiştir. Kemoterapi ilaçlarının etki mekanizmalarının ve farmakolojisinin bilinmesi doğru uygulamalar sayesinde tedavi başarısını etkileyecektir. Bu bölümde çocukluk çağı kanserlerinde kullanılan ana ilaçlar gözden geçirilecektir.

Kanser kemoterapisinde genel prensipler

İlaçların antineoplastik etki gösterebilmeleri için, kemoterapi ajanlarının ya hücre bölünmesini durdurmaları ya da apoptozu indükleyerek hücre ölümüne yol açmaları gerekir. Basit olarak hücre siklusunun bilinmesi kemoterapi ilaçlarının etki mekanizmalarının anlaşılmasını kolaylaştıracağı gibi, uygulamada dikkat edilmesi gereken noktaların akılda kalıcı olmasını sağlayacaktır. Örneğin, S evresinde etkili olan antimetabolit ilaçlar uzun infüzyonla verilirse daha fazla sitotoksik etki elde edilir ve S evresinden geçen daha fazla tümör hücrelerinin ölmesi sağlanır. Hücre siklusu 5 evreye bölünebilir.

- 1- G 0 evresi: Hücre bölünmesi sonrası dinlenme evresidir.
- 2- G 1 evresi: Mitojenlerin ve büyüme faktörlerinin sonucu hücre bölünme için gerekli olan RNA ve proteinleri üretmeye başlar. Bu evreden S evresine geçiş kanser hücreleri için kontrol noktasıdır. Bu geçiş sırasındaki duraklama hücreyi apoptoza götürür.
- 3- S evresi: DNA sentezi evresidir. Birçok kemoterapi ilacı bu evrede sitotoksik etki gösterir.
- 4- G 2 evresi: Hücrenin DNA replikasyonunun ve kromozom segregasyonunun kontrol edildiği evredir. Hatalı olan hücreler apoptoza gider.
- 5- M evresi: Bölünmenin gerçekleştiği mitoz evresidir. Kemoterapide kullanılan ilaçlar bu siklusun belli evrelerinde araya girerek sitotoksik etkiyi sağlar(Şekil-1)

Kanser hücreleri ile normal hücrelerin hücre siklusları benzer olup aradaki fark neoplastik hücrelerde proliferasyonu engelleyen ve apoptozu indükleyen mekanizmaların çalışmamasıdır. Benzer hücre kinetiği kemoterapi sonucunda kemik iliği, saç, mukoz ve üreme sistemlerinin de etkilenmesine sebep olmaktadır.

Farmakokinetik&Farmakodinamik Tanımlar

Herhangi bir kemoterapi ilacının kan konsantrasyonu ve ömrü; ilacın emilimi, dağılımı, metabolizması ve atılımına bağlıdır. Çocukluk çağında organ sistemlerinin gelişimi hala devam etmektedir, bu nedenle ilaçların metabolizması erişimden farklıdır. Başka bir deyişle çocuklarda ilaç depolanmasındaki farklılık;

Vücut kompozisyonunun ve atılımı sağlayan organın yaşa bağlı değişikliklerinden

Metabolizma hızındaki varyasyonlardan

İlaç-protein bağlanma varyasyonlardan

İlaç etkileşimlerinden

Farmakogenetik özelliklerden kaynaklanır.

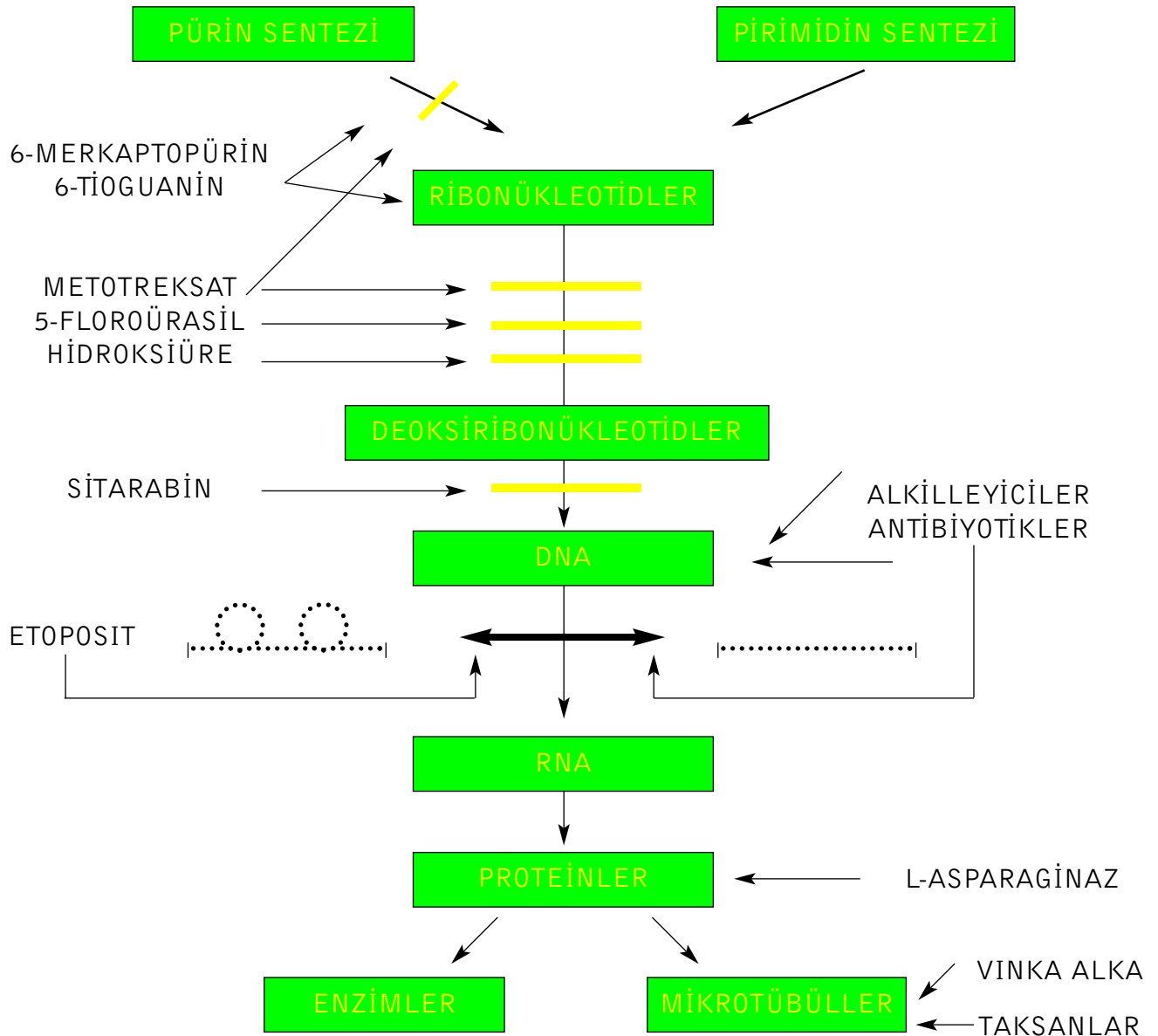
Kemoterapi ilaçları oral, subkütan, intramusküler ve intravenöz olarak kullanılabilir. Oral absorpsiyon sürecinde küçük molekül yapılı ve intestinal pH'ta iyonize olmayan ilaçlar, büyük ve iyonize yapılı moleküllere karşı avantaja sahiptirler. Buna ek olarak, bağırsaktan emilen ilaçlar ilk olarak karaciğerde işlenecekleri için oral bir ilacın hangi kan düzeyine ulaşacağı karaciğerdeki metabolizmaya bağlıdır. Bazı durumlarda, örneğin; etoposid kullanımında, oral alım sonrası toksisite düzeyi beklenenden yüksek olabilir. Enjeksiyon bölgesinde sitotoksik etki görüleceğinden çok az ilaç intramusküler yolla kullanılır(hormonlar, L-asparaginaz). Bu nedenle çocukluk çağında genel olarak tercih edilen yol intravenöz yoldur.

Absorpsiyon hızından bağımsız olarak vücut tarafından absorbe edilen total ilaç miktarı yani ilacın sistemik dağılımı Area Under Curve (AUC) tanımıyla ifade edilir. Bu terim aynı dozda fakat farklı yollarla verilen aynı ilacın (örneğin kapsül ve tablet formu) vücuda aynı miktar ilaç düzeyi sağlayıp sağlamadığını anlamak için kullanılır. Diğer bir yararı da toksik ilaçların tıbbi düzeylerinin izlemidir. AUC'nin bireysel farmakolojik farklılıklardan etkilenmesi aynı kemoterapi alan hastalardaki farklı AUC değerlerine sahip olmasına ve kemoterapiye farklı yanıt vermelerine sebep olacaktır. Bununla beraber, AUC; uzun süreçte tekrarlayan plazma örnekleme gerektirdiğinden pratik değildir ve çocukluk çağında rutin kullanımı yoktur.

İlacın vücuttaki dağılımı (biyodistribüsyon) organ perfüzyonuna ve ilacın proteinle taşınması durumuna bağlı olan pasif bir süreçtir. Etoposid gibi bazı ilaçların proteine bağlanması eliminasyonu engelleyip toksisite üzerinde etkili olabilir. Damarlanması iyi olmayan bir solid tümörün

* Marmara Üniversitesi, Pediatrik Hematoloji - Onkoloji Bilim Dalı

SİTOTOKSİK İLAÇLARIN ETKİ YOLAKLARI



Şekil-1-Antineoplastik ilaçların etki yolları

perfüzyon yetersizliği kemoterapi ajanının o bölgeye ulaşmasını azaltabilir. Ya da etkinliği in vitro çalışmalarda kanıtlanmış bir ilacın beyin omurilik sıvısı (BOS) konsantrasyonunun düşük olması ilacın beyin tümörü tedavisindeki etkinliğini düşürecektir.

İlaç eliminasyonu ilacın vücuttan böbrek ya da safra yoluyla atılımını ve metabolizmasını ifade eder. Böbrek ve biliyer sistem fonksiyonlarını önceden tahmin etmek mümkün olsa da metabolizmayı öngörmek mümkün değildir. İlacın kan konsantrasyonunun yarıya inmesi için geçen süre yarı ömür ($t_{1/2}$) olarak adlandırılır. Özellikle ağır toksisite durumlarında yarı ömrün önceden bilinmesi toksisite süresinin öngörülmesini sağlayacaktır.

İlaç düzeyini etkileyen ve oksidasyon ve metilasyon reaksiyonlarını katalize eden sitokrom p450 ailesinin en önemli üyesi CYP3A; neredeyse tüm ilaçların yarısını metabolize eder. Aktivitesi genetik, çevresel, fizyolojik ve gelişimsel faktörlerden etkilenir. Kemoterapinin yanısıra diğer medikal problemlerin tedavisi için kullanılan ilaçlar bu enzimin düzeyini değiştirerek kemoterapinin etkinliğini değiştirebilir. Rifampisin, barbitüratlar, fenitoin, dexametazon CYP3A enzimini indüklerken dolayısıyla hedef ilacın metabolizmasını hızlandırırken, makrolid grubu antibiyotikler, azol grubu antifungal antibiyotikler CYP3A enzimini inhibe eder, başka bir deyişle hedef ilacın metabolizmasını engeller.

Kanser kemoterapisinde bireysel farklılıkların öngörülme-

Tablo 1. Bazı ilaçların ise etkin olmaları için aktivasyon reaksiyonundan geçmeleri gerekir

AKTİVASYON REAKSİYONU	İLAÇ
Aquasyon	Sisplatin
Hidroliz	İrinotekan
Poliglutamilasyon	Metotreksat
Fosforilasyon	Sitarabin, Fludarabin, Kladrabin
Fosforibozilasyon	6-Tioguanin,, 6-Merkaptopürin,
Mikrozomal oksidasyon	İfosamid, Siklofosamid, Prokarbazin
Mikrozomal Redüksiyon	Bleomisin
Demetilasyon	Dakarbazin

Tablo 2. Ünik toksisite örnekleri

Toksisite	İlaç
Kardiyotoksisite	Antrasiklinler
Hemorajik sistit	Siklofosamid, İfosamid
Periferel nöropati	Vinkristin, Sisplatin, Paklitaksel
Ototoksisite	Sisplatin
Koagülopati	L-Asparaginaz
Nefrotoksisite	Sisplatin, İfosamid
Akciğer fibrozu	Bleomisin

si ilaçların güvenli ve uygun şekilde kullanılmasına katkıda bulunacaktır. Örneğin yüksek doz metotreksat kullanımı sonrası kan metotreksat düzeyinin izlenmesi folik asitin uygun dozda kullanılması ile metotreksat toksisitesinden ideal düzeyde korunma sağlayacaktır.

Toksisite

Töräpetik dozlarda kemik iliği, mukozal epitel gibi aktif olarak bölünen hücreler de antikanser ilaçların sitotoksik etkilerine karşı hassastırlar. Bunun yanı sıra ilaçların işlendiği, atıldığı ya da etki mekanizmasından dolayı özellikle etki gösterdiği organa göre kalıcı ya da geçici toksisiteler gözlenebilir. Tüm kemoterapi ilaçlarının ardından görülen ortak toksisiteler myelosupresyon, bulantı, kusma, alopesi, orointestinal mukozit, hepatik fonksiyon bozukluğu, alerjik ya da kutanöz reaksiyonlar, ilaç ekstrevasiyonuna bağlı lokal ülserler olarak sıralanabilir. Belli ilaçlarla belli organlarda görülen toksisiteler ünik toksisite adını alır (Tablo-2). Bu toksisite bulguları çoğunlukla tekrarlayan uygulamalardan sonra ortaya çıkar ve antrasiklin tok sitesinde olduğu gibi geri dönüşümsüz olabilir.

Antikanser ilaçların toksisitesi ilaç uygulamalarındaki doz ve tekrarlama süresini kısıtlamaktadır. Çocukluk çağında kemoterapi vücut yüzey alanı (BSA=Body Surface

Area) ya da vücut ağırlığına göre hesaplanırken, doz aralığı akut toksisitelerin süresine göre ayarlanır.

Günümüzde çocukluk çağı kanserlerinde giderek artan sağ kalım oranları, kemoterapiden uzun süre sonra ortaya çıkan geç toksik etkileri ve ikincil kanserleri beraberinde getirmiştir. Bu nedenle pediatrik onkolojide güncel tedavi yaklaşımı hastaya sağ kalımın yanı sıra yüksek yaşam kalitesi ve ikincil malinitelerden uzak bir hayat sunmaktır.

Kombinasyon kemoterapisi

Kanser tedavisinde birden fazla ilacın bir arada kullanılması ilaç direncinin gelişmesini engellediği gibi hücre siklusunun farklı farklı evrelerinde etki göstererek daha fazla tümör hücresinin ölmesini sağlar. Bu sebeple aynı etki mekanizması ile etki gösteren ilaçlar bir arada kullanılmamalı ve ilaç seçerken toksisite şiddeti, sıklığı ve zamanlamasını göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin; vinkristin, L-asparaginaz, prednison ve folinik asitle birlikte yüksek doz metotreksat gibi nonmyelosupresif ajanlar, klasik myelosupresif ajanlarla birbirlerinin dozunu etkilemeden kullanılabilirler.

İlaç Etkileşimleri

Kombinasyon amacıyla kullanılan kemoteropetik ilaçlar birbirlerinin metabolizmalarını etkileyebilirler. Örneğin

Tablo-3-KEMOTÖRAPETİKLER

1)ALKİLLEYİCİ AJANLAR**KLASİK ALKİLLEYİCİ AJANLAR****Nitrojen Mustard Grubu**

Mekloretamin Kullanılmamaktadır.

Oksazafosforinler

Siklofosamid Alkyloxan®, Endoxan® 50 mg tablet, 500-1000 mg flakon

İfosamid Holoxan® 500mg, 1-2 gr flakon

Melfalan Alkeran® 2-5 mg tablet

Nitrozüre Grubu

Lomustin (CCNU) CCNU® 10-40 mg kapsül*

Karmustin (BCNU) Nitrumon® 100 mg flakon

Busulfan Busulfex® 60 mg flakon.

NONKLASİK ALKİLLEYİCİ AJANLAR**Platin Bileşikleri**

Sisplatin Cisplatin® 10-25-50-100 mg flakon

Karboplatin Carboplatin® 50-150-450 mg flakon

Oksaliplatin Eloxatin® 50-100 mg flakon

Metilleyiciler

Dakarbazin Deticene® 100-200 mg flakon

Temozolamid Temodal® 5-20-100-250 mg kapsül

Prokarbazin Natulan® 50 mg kapsül*

2)ANTİMETABOLİT AJANLAR**FOLİK ASİT ANALOGLARI**

Metotreksat Methotrexate®, Emthexate® 2.5 mg tablet, 5-50-500 mg flakon

PÜRİN ANALOGLARI (TİOPÜRİNLER)

6-Merkaptopürin Merkaptopurin®, Puri-nethol® 50 mg tablet

6-Tioguanin Lanvis® 40 mg tablet

DEOKSİADENOZİN ANALOGLARI

Fludarabin Fludara® 50 mg flakon, 10 mg tablet

Kladribin Leustat® 10 mg flakon*

Klofarabin Clolar® 20 mg flakon*

Nelarabin Arranon® 250 mg flakon*

PİRİMİDİN ANALOGLARI

Sitarabin Alexan®40-100-1000 mg, Cytarabine® 100-1000 mg flakon

Gemsitabin Gemzar® 200 mg-1 gr flakon

5-Fluorourasil 5-Fluorouracil® 250-500-1000 mg ampul, flakon

3)ANTİTÜMÖR ANTİBİYOTİKLER**Antrasiklinler**

Doksorubisin Adriablastina® 10 mg flakon

Daunorubisin Daunomicina® 20 mg flakon

İdarubisin Zavedos® 5-10 mg flakon

Mitoksantron Mitoxantron® 10-20 mg, Neotalem®, Novantrone® 20 mg flakon

Bleomisin Bleocin® 15 mg ampul

Daktinomisin Cosmegen® 0.5 mg flakon

4)BİTKİ KÖKENLİ AJANLAR**VİNKALİ ALKALOİDLERİ**

Vinkristin	Vincristine® 1-2 mg flakon
Vinblastin	Velbe® Vinblastin® 10 mg flakon
Vinorelbi	Navelbine® 10-50 mg flakon

EPİPODOFİLOTOKSİNLER

Etoposid (VP-16)	Etoposide®, Vepesid®50-100 mg flakon, Lastet® 25-50-100 mg kapsül
Teniposid (VM-26)	Vumon® 50 mg ampul*

TAKSANLAR

Paklitaksel	Anzatax®, Ebetaxel®, Taxol® 6 mg flakon
Dositaksel	Taxotere® 20-80 mg flakon

KAMPTOTESİNLER

Topotekan	Hycamtin® 4 mg flakon
İrinotekan	Campto® 40-100 mg flakon

5)DİĞER AJANLAR**Kortikosteroidler**

Prednizon	Prednol® 4-16 mg tablet, 20-40-250 mg flakon
Prednizolon	Deltacortril® 5 mg tablet, Prednisolone® 25 mg ampul
Deksametazon	Dekort® 0.50-0.75 mg tablet, 8 mg ampul
L-Asparaginaz	Leunase® 10.000 U flakon

Retinoidler

All-trans-retinoik asit(ATRA)	Vesanoid® 10 mg kapsül
Cis-retinoik asit	Roaccutane® 10-20 mg kapsül
Hidroksiüre	Hydrea® 500 mg kapsül
İmatinib Mesilat	Glivec® 100 mg kapsül, 400 mg tablet

6)MONOKLONAL ANTİKORLAR**(FDA Onaylı)**

Bevacizumab	(VEGF inhibitörü)	Avastin®*
Tositumomab	(Anti CD20)	Bexxar®*
İbritumomab	(Anti CD20)	Zevalin®*
Ritüksimab	(Anti CD20)	Mabthera® 100-500 mg flakon
Daklizumab	(Anti CD25)	Zenapax® 5 mg flakon
Gemtuzumab	(Anti CD33)	Mylotarg®*
Alemtuzumab	(Anti CD52)	Campath®*
Setüksimab	(EGFR inhibitörü)	Erbitux®*
Trastuzuma	(ErbB2 inhibitörü)	Herceptin® 150 mg flakon

* Türkiye'de mevcut değil, Sağlık bakanlığı ve Eczacılar odası onayı ile ithal edilmektedir.

sisplatin etoposidin eliminasyonunu etkileyebilir. Buna ek olarak kemoterapi sırasında kullanılan destek tedavi ajanları da antineoplastiklerin kan düzeylerini ve aktivasyonlarını değiştirebilir. Fungal enfeksiyonların tedavisinde kullanılan flukanazol siklofosfamidin metabolizmasını azaltırken, antiepileptik ilaçların ve steroidin uzun süreli kullanımı siklofosfamid ve ifosfamidin metabolizmasını arttırır. Benzer şekilde yüksek doz metotreksat tedavisi sırasında kotrimoksazole devam edilmesi ölümcül metotreksat toksisitesine sebep olabilir. Klinisyen hastaya destek olmak isterken antikanser ilacın etkisini azaltacak kombinasyonlardan kaçınmalıdır. Günümüzde hala kemoterapi ajanlarının etkileşimi ile ilgili bilgi yetersizdir. Sık toksisite, tedavi başarısızlığı, ampirik dozların kullanılmasına devam edilmesi, ilaç dozlarının rutin takip edilmemesi etkileşimin tanınmasına engeldir.

İlaç Direnci

İlacın uygulanmasından sonra bütün evrelerin başarıyla geçilmiş olması ilacın etkin olacağı anlamına gelmez. Zaman içinde ya da primer olarak antineoplastik ajanlara karşı direnç gelişebilir. Bu durum çocukluk çağı kanserlerinde tedavi başarısızlığının ana nedenidir. Eski çalışmalarda tek ilaçla tam remisyona giren ALL hastalarının nerdeyse hepsinin, aynı ilacın kullanılmaya devam etmesine rağmen nüks ettiği bildirilmiştir. İlaç direncinin gelişiminin çoğunda genetik sebepler söz konusudur. Genetik olarak instabil hücrelerin hızlı proliferasyonu sırasında genetik değişiklikler spontan olarak ilaca dirençli klonlar yaratırken, bu hücre grubunun ilaca maruziyeti, sekonder olarak dirençli alt gruplar oluşturmaktadır. Biyokimyasal olarak birçok yolla ilaç direnci gelişmekle birlikte çoğunlukla bir gen ürününün artması, azalması ya da değişmesi ve hücre için ilacın alımında değişiklik söz konusudur. Örneğin; metoreksata (MTX) dirençli hücreler, MTX'in hedef enzimi olan dihidrofolat redüktazı (DHFR) daha fazla üretirler. Tek bir selüler değişiklik aynı zamanda birbirleriyle ilgisiz ve tedavi sırasında hiç kullanılmamış ilaçlara karşı direnç gelişmesine sebep olabilir. Bu durum çoklu ilaç direnci olarak adlandırılır. En çok çalışılan fenotip; ilacın hücre içi birikimini belirleyen ATP bağımlı pompa geni P-glikoproteini (P-gp) ve MRP (multi drug rezistans proteini)'dir. MDR-1 geni ve onun ürünü olan P-gp tümör dokularında, örneğin, ALL, nöroblastom, rabdomyosarkom (RMS), nöroepitelioma, retinoblastoma, osteosarkoma ayrıca normal dokularda; karaciğer biliyer kanallıkları, böbrek proksimal tübülleri, jejunum ve kolon mukoza epiteli, sürrenal bez, hematopoietik öncüller, MSS vaskülatür endoteli ve testiste bulunmaktadır. P-gp'nin normal hücrelerde toksik bileşenleri attığı düşünülmektedir. Kötü prognoza eşlik ettiği sanılmakla birlikte çocukluk çağındaki rolü hala tartışmalıdır. MRP bir ilaç transport ailesi proteindir. Substrat konusunda seçici olup hedef ilaç ailesi arasında anyonik ilaçlar, glutatyon, glukoronat ve sülfatla konjuge edilen nötral ilaçlar, nükleozid analogları, sisplatin satılabilir. Klinik olarak rezis-

tanstaki rolü hala araştırılmaktadır. Diğer ilaç direnç mekanizmaları arasında DNA onarım kapasitesinin arttırılması (alkilleyici ajanlar), glutatyon yoluyla aktif metabolitlerin detoksifikasyonu (alkilleyici ajanlar, antrasiklinler), topoizomeraz II'nin düzeyinin azaltılması (antrasiklinler, epidofilotoksinler, daktinomisin), apoptotik yolların baskılanması sayılabilir. Çoklu ilaç direnci özellikle nüks etmiş hastalarda ilaç seçerken önem taşımaktadır. Daha önceden direnç olan ilaçlarla çapraz direnç gösteren ilaçlar yeni tedavi şemasına konmamalıdır. Yeni hastalarda ise ilaç kombinasyonları çapraz direnç olmayan ilaçlardan seçilmelidir.

PEDİATRİK MALİNİTELERDE KULLANILAN KEMOTÖRAPETİKLER

Günümüzde hücre siklusunun ve kanserin biyolojik ve genetik kökeninin daha fazla anlaşılır olması yeni tedavi ajanlarının kullanımını sağlamıştır. Klasik tedavi ajanlarının (Tablo-3) yanısıra farklı etki mekanizmalarına sahip olan ve diğer başlığı adı altında geçen ilaçların sayıca artması yeni sınıflandırma önerilerini de beraberinde getirmiştir.

Kemoterapi ilaçlarının farmakolojik özelliklerinin yanı sıra uygulama sırasında ilacın hazırlanması, korunması, stabilitesi ve uygulama süre ve şekli etkinliği ve toksisitesi üzerinde rol oynamaktadır. Bu bilgilere uygulanan tedavi şemalarının yanı sıra klasik kaynaklardan da ulaşmak mümkündür.

ALKİLLEYİCİ AJANLAR

DNA'ya kovalent olarak alkil grubu bağlanması sonucu DNA yapısını bozulan hücrenin apoptoza gitmesini sağlayarak etki gösterir. Özellikle melfalan ve busülfanla oluşan ağır myelosupresyon kök hücre desteği ile birlikte kullanımını gündeme getirmiştir. Akut yan etkiler diğer ilaçlarla benzer olmakla beraber, gonadal atrofi, pulmoner fibroz, renal toksisite, karsinojenik, mutajenik ve teratojenik etki gibi uzun dönemli kalıcı yan etkiler görülebilir. Çapraz rezistans prelinik çalışmalarda sık gözlenmemektedir.

Nitrojen Mustard Grubu

- Mekloretamin: Primer olarak Hodgkin lenfoma tedavisinde MOPP rejiminde ve topikal formu kütanöz histiositozda kullanılır. Genel yan etkilerinin yanısıra ekstremitasyon durumunda sklerozan tromboflebit yapar, acil olarak nötralizan ilaç tiosülfat enjekte edilmelidir. Akut ya da geç ensefalopati şeklinde nörotoksikite yapabilir.

- Oksazafosforinler (siklofosfamid ve ifosfamid): Prodrug yapısında oldukları için aktifleşmeleri için hepatik mikrozomal oksidasyon gerekir. Lösemi, solid tümörler ve KİT öncesinde yaygın kullanım alanları mevcuttur. Metabolizması karaciğer yoluyla olurken atılım böbrek yolu ile gerçekleşir. İntoksikasyon durumunda iki ilaçta dializle atılabilir. Majör yan etki myelosupresyondur, ünük toksisite ise hemorajik sistittir ve doz bağımlıdır. Hafif dizüriden ağır kanamaya kadar değişebilir. Agresif hidrasyon, mesaneninin sık boşaltılması, mesane irrigasyonu ve mesna kullanımı

ile sıklığı ve şiddeti azaltılabilir. Ayrıca nefrotoksisite; tubulopati, geri dönüşümlü nöropati (ifosfamid; somnolans, dizorientasyon, letarji, hallüsinasyonlar, koma ve nöbet) gözlenebilir. Bu tablo daha önce sisplatin almış çocuklarda daha sık gözlenmektedir. Metilen mavisi ile tedavi edilebilir ve engellenebilir. Geçici hepatik disfonksiyon ve pneumonitis tablolarının yanısıra ifosfamid ile yüksek dozlarda kardiyotoksisite gözlenebilir. Direnç aktif metabolitlerin inaktifleştirilmesi, DNA tamirinin arttırılması ile gerçekleşir. P450 mikrozomal enzimlerinin aktivitesini etkileyen her bileşik oksazafosforinlerin metabolizmasını değiştirebilir. Fenobarbital Siklofosfamid aktifleşmesini hızlandırır. Allopurinol siklofosfamid myelotoksisiteni arttırır, flukanazol siklofosfamidin aktivasyonunu bloke ederken, deksametazon, klorpromazin siklofosfamid aktifleşmesini arttırır.

• **Melfalan:** Çocukluk çağı kanserlerinde kullanımı kısıtlıdır. RMS'de aktif gibi gözükmemektedir. Atılım böbrek yoluyla olur. Myelosupresyon, pulmoner fibroz, sekonder lösemiye sebep olabilir.

Nitrozüre Grubu (Lomustin-CCNU ve Karmustin-BCNU) Çocukluk çağı beyin tümörlerinde ve lenfomalarda kullanımı yaygındır. Beyin tümörlerinde karmustin intrakaviter olarak kullanımı mevcuttur. Metabolizma karaciğerde gerçekleşir. Lipid solubilitesi nedeniyle BOS konsantrasyonunun plazmaya eşit olması beyin tümörlerinde tercih edilmesini sağlamıştır. Kümülatif geç myelosupresyon (5 hafta), tekrarlayan dozlarda kronik kemik iliği hipoplazisi, 15 aydan uzun toplam 1000mg/m² karmustin uygulaması sonrası renal toksisite, atrofi, toplam 1500mg/m² karmustin sonrası geri dönüşümsüz ve fatal pulmoner fibroz gözlenebilmektedir. Fenobarbital mikrozomal metabolizmayı arttırarak nitrozürelerin antitümör etkisini azaltır.

Busülfan

KML tedavisinde ve siklofosfamidle birlikte yüksek dozda kemik iliği transplantasyonu (KİT) öncesi hazırlık rejiminde kullanılmaktadır. Myelosupresyon ana yan etkidir. Gastrointestinal yan etkilerin yanısıra diffüz interstisyel akciğer fibrozu ve bronkopulmoner displazi yapabilir. Venoklüzif hastalık (VOD), nöbet ve uzun vadede kız çocuklarında ağır ve persitan ovarian yetersizliğe sebep olabilir.

Nonklasik Alkilleyiciler

Platin bileşikleri (Sisplatin ve karboplatin): DNA'nın platinasyonu ile hücre proliferasyonunu engeller. Osteosarkoma, Wilm's tümörü, germ hücreli tümörler ve beyin tümörlerinin tedavisinde kullanılmaktadırlar. Yarı ömür uzun olduğu için uzayan akut toksisite beklenir. Nefrotoksisite ve böbrekten atılımı nedeniyle renal disfonksiyonda doz ayarı gereklidir. Karboplatin intoksikasyon durumunda dialize edilebilir. Sisplatin hafif myelosupresyon, ağır ve irreversible nefrotoksisite (azotemi, elektrolit imbalansı; hipomagnezmi, ototoksisite, nörotoksisite (reversibl duyuşsal nöropati, nöbet, ansefalopati) yaparken karboplatin

bazı hastalarda 5-6 haftaya uzayabilen geç myelosupresyonla kendini gösterir. Genel olarak yan etkiler sisplatin'den daha hafiftir. Direnç azalmış hücre içine alım, ilacı inaktive eden tiollü bileşiklerin (glutatyon, metallothionein) artışı, DNA tamir hızının artması ve mismatch tamir yeteneğinin kaybedilmesi ile olur.

Metilleyiciler (Dakarbazin, temozolamid, prokarbazin):

Karaciğerde aktivasyon sonrası MTIC (metiltriazenil imidazol karboksimid) aktif metaboliti yoluyla DNA'ya belli noktalarda metil grubu ekleyerek etki gösterirler. Temozolamid, karaciğerde aktifleşen prokarbazin ve dakarbazinin aksine fizyolojik pH'da kendisi aktifleşirken, oral yolla alındığında kolaylıkla kan beyin bariyerini aştığı için beyin tümörlerinde tercih edilmektedir. Dakarbazin bulantı, kusma, hafif myelosupresyon, flu-like syndrome, hafif hepatik disfonksiyon, enjeksiyon yerinde lokal ağrı, nadiren VOD ve hepatik ven trombozu yapabilir. Temozolamid uygulamadan 3 hafta sonra başlayan ve 7-10 gün içinde düzelen myelosupresyon yaptığından 28 günde bir kullanılmaktadır. Prokarbazin bulantı, kusma, myelosupresyon, nörotoksisite ve uzun dönemde azospermi, over yetersizliği, teratojenisite ve karsinogeneze sebep olmaktadır. Fenobarbital ve fenitoin prokarbazinin aktif hale geçmesini arttırırlarken, prokarbazin barbitürat, fenotiazinler ve diğer sedatiflerin sedatif etkisini arttırır. Ayrıca mono amin oksidaz (MAO) enzimi inhibisyonu yaptığı için tiramin içeren (muz, şarap, peynir) yiyeceklerle hipertansif kriz yapabilir.

ANTİMETABOLİTLER

DNA ve RNA sentezinde ara maddelerin ya da vital kofaktörlerin yapısal analoglarıdır. Nükleik asit sentezini bloke edebilirler ya da yapılarına girip bozuk ürün oluşmasına sebep olurlar. DNA sentezine etki ettiklerinden cell cycle ve S-cycle spesifiktirler. Bu yüzden devamlı infüzyon ya da kronik günlük dozaj şeklinde kullanılırlar.

Metotreksat: ALL, NHL, histiositoz, osteosarkoma tedavilerinde yer alan ve en sık kullanılan antimetabolit ilaçtır. Folik asit analogu olduğundan dihidrofolat redüktaz'ı (DHFR) inhibe eder. 100-300mg/m²'in üzerindeki dozlar lökoverinle birlikte kullanılmalıdır. Asit idrarda MTX'in çökmesini engellemek için hasta iyi hidrate ve alkalize edilmeli, lökoverin dozunu belirlemek için MTX düzeyi ve kreatinin düzeyi rutin bakılmalıdır. Asit ya da plevral mayii gibi 3.boşluk sıvılarında birikim yarı ömrünü uzatır, bu hastalarda toksisiteden korunmak için yakın MTX düzeyi takibi gerekir. Kreatinin klerensi normalin %50-75'in altında olan hastalara yüksek doz MTX verilmemelidir. Hepatik disfonksiyonda klerensi fazla etkilenmez fakat ek hepatik hasar yaratmamak için doz ayarlaması endikedir. İlk dozdan 5-14 gün sonra myelosupresyon ve orointestinal mukozit ortaya çıkar. Yüksek doz MTX sırasında renal disfonksiyon acil tedavi gerektirir. Lökoverin dozu arttırılmamalıdır. Hemodializ ve aktif kömür hemoperfüzyonu çok etkin değildir, MTX'i inaktif metabolit DAMPA'ya çeviren ancak Türkiye'de bulunmayan rekombinan bakteriyel enzim

Karboksipeptidaz-G2 kullanılabilir. Bunun yanısıra geçici KCFT bozukluğu, kronik düşük doz tedavide hepatik fibroz, dermatit, akut allerjik reaksiyonlar, akut pneumonitis, osteopati, kemik ağrısı ve osteoporoz, nörotoksisite, kronik lökoensefalopati (özellikle kranial RTx ile birlikte) gözlenebilir. Direnç membran transportunun azalması, DHFR düzeyinin artması, DHFR'nin MTX affinitesinin değişmesi yollarıyla olmaktadır. DHFR'yi fazla üreten ALL hastalarında remisyonun daha kısa sürdüğü gözlenmiştir. MTX'in atılımını engelleyen ilaçlar arasında probenesid, salisilat, sulfisoksazol, penisilinler, indometasin, ketoprofen, ibuprofen, aminoglikozitler ve sisplatin gibi nefrotoksik ilaçlar sayılabilir.

Pürin analogları (Merkaptopürin, Tioguanin): Pürin sentezini inhibe ederler. Merkaptopürin; ALL tedavisinde ana ilaçlardan biridir. Myelosupresyon, hepatik disfonksiyon, mukozit yapabilir. Tioguanin; AML, relaps ALL ve düşük dereceli gliomlarda kullanılmaktadır. Yan etki olarak melosupresyon, kronik kullanımda VOD gözlenebilir. Allopurinol merkaptopürinin katabolizmasını engelleyerek hematolojik toksisitenin artmasına sebep olmaktadır. Her iki ilacın metabolizması ve toksitesi tiopürin metiltransferaz (TPMT) enzim aktivitesine bağlıdır. Bazı merkezlerde rutin olarak blastik hücrelerde bakılan enzim düzeyi tedavi planlamasında kullanılmaktadır.

Pirimidin analogları (Sitozin Arabinozid [ARA-C], Gemcitabin ve FU): Çocukluk çağında kullanım yeri bulan ARA-C Akut lösemi ve lenfoma tedavisinde kullanılmaktadır. DNA polimerazı inhibe ederek replikasyonunu bozar. Bu yüzden S-faz spesifiktir; ilk tedaviden sonra hücrelerin DNA sentezlediği bir dönemde ya da büyüme faktörü kullanımı sonrası verilmesi uygundur. Metabolize eden enzim; sitidin deaminaz birçok dokuda bulunduğu için karaciğer bozukluğundan etkilenmez. Myelosupresyon, bulantı, kusma, gastrointestinal mukozal hasar, hayatı tehdit eden bağırsak nekrozu yan etkileridir. Ayrıca yüksek ateş, myalji, kemik ve eklem ağrısı konjonktivit, döküntü ve göğüs ağrısından oluşan bir klinik sendrom gözlenebilir, tedavide yüksek doz steroid kullanılır. Yüzde 30 olguda kalıcı hasara sebep olan akut serebellar sendromla ortaya çıkan nörotoksisite görülebilir. Gemcitabin çocukluk çağı nüks lösemi-lenfoma ve solid tümörlerinde halen denenen bir primidin analogudur. Genel yan etkilerin yanı sıra nadiren somnolans, hipotansiyon, pulmoner toksisite, trombotik mikroanjyopati yapabilir.

Deoksiadenozin Analogları (Fludarabin, Kladrabin, Klofarabin): Daha çok erişkin KLL hastalarında kullanılmakla beraber, çocukluk çağı lösemilerinde de değişken etkinlikleri mevcuttur. Ağır immunosupresif etkisi nedeniyle transplant hazırlık rejimlerinde de kullanılmaktadır. Fludarabin myelosupresyon ve kortikal körlük, optik nörit, ensefalopati ve nöbetle giden nörotoksisite yapabilir. Kladrabin çocuklarda AML tedavisinde kullanılırken, henüz ara-

tırlmakta olan klofarabinin nüks lösemi hastalarındaki Faz II çalışmaları devam etmektedir.

ANTİTÜMÖR ANTİBİYOTİKLER

Antrasiklinler (Doksorubisin, daunomisin, idarubisin): Streptomyces'ten elde edilen doğal ürünlerdir. DNA'ya intercalation denen bir prosesle bağlanarak, DNA'nın 3 boyutlu şeklini sağlayan topoizomerez enzimini fonksiyonunu bozarlar. Direnç ilacın transportunun azalması ve topoizomerez enziminin affinitesinin azalmasıyla olur. Uygulamada dikkat edilmesi gereken en önemli nokta ekstrasvazasyondan korunmak için güvenilir bir damar yolundan tercihen santral kateterden verilmesidir. Hepatik sistem yoluyla atılırlar. Akut toksisiteler arasında myelosupresyon, mukozit, bulantı, kusma, ishal, alopesi sayılabilir. Radyasyon reaksiyonunu arttırdıklarından radyoterapi sırasında kesilmeleri gerekir. Geç etki olarak kardiyotoksisite: aritmiler, myokardit-perikardit sendromu görülmektedir. Tedaviden yıllar sonra da ortaya çıkabileceğinden uzun dönem takip gerekmektedir. Kardiyotoksisteyi azaltmak amacı ile bir şelasyon ajanı olan deksrazoksan; her 1 mg doksorubisin için 10 mg dozunda kullanılabilir. Türkiye'de mevcut değildir. Siklofosamid ve nitrozürelerle birlikte kullanıldığında doksorubisinin eliminasyon yarı ömrü uzarken, etoposidle birlikte kullanıldığında doksorubisinin klerensi artar.

Mitoksantron: Etki mekanizması antrasiklinlere benzerdir. Lösemi ve lenfomalarda salvage rejim olarak kullanılır. Myelosupresyon, hafif bulantı ve kusma, ishal ve alopesi ayrıca sklera, el tırnakları ve idrarda mavi renge sebep olabilir. Daha az kardiyotoksik olmakla birlikte çocuklarda uzun dönem etkileri bilinmemektedir.

Bleomisin: Metallerle bağlandıktan sonra DNA'ya bağlanarak DNA kırıkları oluşturur. Lenfomalarda, testiküler kanser ve diğer germ hücreli tümörlerde kullanılmaktadır. Myelosupresif değildir ancak interstisyel pneumonitis ve fibroz yapabilir. Tarama amaçlı CO diffüzyon testi yapılmalı ve ilaç ilk yan etki görülür görülmez kesilmelidir. Ciltte linear hiperpigmentasyon görülebilir. Daha önceden sisplatin kullanımı, bleomisin atılımını azaltmaktadır.

Daktinomisin: DNA kırıkları oluşturarak Wilm's tümörü ve RMS tedavisinde kullanılmaktadır. Myelosupresyon, mukozit, şiddetli bulantı ve kusma, ekstrasvazasyon, VOD yapabilir. Radyasyon etkisini arttırdığı bilinmektedir. Radyoterapiden sonraki 2 yıl içinde kullanıldığında bile aynı etkiyi gösterebilir.

BİTKİ KÖKENLİ ÜRÜNLER

Vinka Alkaloidleri (Vinkristin, vinblastin, vinorelbin): Tubuline bağlanarak mitotik spindle formasyonunu ve mitozu durdururlar. Aynı şekilde solüt transportunu, nörotransmitter ve hormonal transportu engellerler. Hepatik sistem ile atıldığından direkt bilirunini yüksek olgularda doz ayarını gerekir. Vinkristin en çok nörotoksisiteye neden olan ilaçtır. Periferik duyu ve motor nöropati; refleks kaybı, nöritik ağrı (çene ağrısı, kramplar), parestezi, düşük el ve ayak, kranyal ve otonom sinir tutulumuna sebep olabilir.

Aksidental intratekal vinkristin ölümcül olduğunda müdahale odalarında asla vinkristin bulundurulmamalıdır. Alopesi, Uygunsuz ADH Sendromu, nöbetler, myelosupresyon, mukozit yapabilir. Vezikan oldukları için ekstrasvazyona dikkat edilmesi gereklidir.

Epipodofilotoksinler (Etoposide, tenoposide): Tubuline bağlanarak mitozu engellerler fakat esas etki Topoizomerez II üzerinden DNA kırığı yoluyla olur. Myelosupresyon, alopesi, bulantı ve kusma, flebit, hafif periferik nöropati, hepatotoksiste, mukozit, aritmi, ishal, sekonder lösemi gözlenebilir. Siklosporin eliminasyonlarını azaltırken, aantikonvülsanlar klerensi arttırarak ilacın etkinliğini düşürür.

Taksanlar (Paklitaksel, dositaksel): Mikrotubul fonksiyonunu bozarak etki gösterirler. Hücre G2 ve M'de duraklar ve apoptoza gider. Bu dönem aynı zamanda en radyosensitif periyod olduğu için radiosensitizer görevi görürler. Paklitaksel çocuklarda tek ajan olarak etkinliği gösterilmiştir. Karaciğerden atılır, myelosupresyon, nörotoksiste (eldiven, çorap tarzı), ensefalopati, nöbetler, hipersensitivite reaksiyonları, aritmiler, flebit, radyasyon dermatiti yapabilir. Dositaksel myelosupresyonun yanı sıra myalji, döküntü, hipersensitivite reaksiyonları, hepatotoksiste, sıvı retansiyonu, skleroderma benzeri döküntü yapabilir.

Kamptotesinler (Topotekan, irinotekan): DNA kırıkları oluştururlar. Nöroblastom, RMS ve nüks solid tümör tedavisinde kullanılmaktadırlar. Sisplatin ve siklofosfamidle beraber veriliyorsa myelosupresyondan korunmak için doz azaltılmalıdır. Myelosupresyon, ishal, bulantı, kusma, alopesi, mukozit, KC enzimlerinde yükselme, döküntü yapabilirler. İshal tedavisi için atropin ve loperamid kullanılabilir.

DİĞER İLAÇLAR

Kortikosteroidler: Hem tedavide hem de komplikasyonları engellemede kullanılırlar.

İntrasellüler glukokortikoid reseptörlerine bağlanarak apoptozu indüklerler. Lösemik blastlardaki reseptör içeriği steroid tedavisine cevabı ve prognozu belirlemektedir. Ketakonazole birlikte alınması prednizolonun kan düzeyini yükseltir. Estrojen içeren OKS serbest prednisolon konsantrasyonunu düşürür. Fenitoin, rifampisin, barbitüratlar, karbamazepin klerensini arttırır. Uzun dönem kullanımda Cushing Sendromu, osteoporoz, avasküler kemik nekrozları, miyopati, psikiyatrik bozukluklar, pankreatit, katarakt gelişebilir.

Asparaginaz: Bakteriyel bir enzim olup Asparagine Aspartat + Amonyak reaksiyonunu katalize ederek hücrenin yaşamsı için gerekli olan ortamdaki serbest asparagini tüketir. Lösemi ve lenfoma hücrelerinde asparagin sentaz enzimi yetersiz olduğundan dışarıdan gelecek asparagine bağımlıdır. Normal hücrelerde asparagin sentaz yoluyla asparagin üretebildiklerinden asparaginaz sitoselektif bir ilaç olarak kabul edilmektedir. Poletilen glikolle (PEG) konjugeasyon daha az immunojenisite sağlar. En sık görülen istenmeyen etki allerjik reaksiyondur. Ayrıca koagülopati, nöropati ve pankreatite sebep olabilir. Bazı merkezlerde rutin olmakla beraber törapetik asparaginaz ve asparagin düzeyi izlemi ile tedavi modifikasyonları yapılmaktadır.

Retinoidler (All-trans-retinoik asit (ATRA), Cis-retinoik asit): Akut promyelositik lösemi ve yüksek riskli nöroblastom tedavisinde kullanılmaktadır. Nükleer retinoik asit reseptörlerine bağlanarak etki gösterirler. Teratojenik etkilerinin yanı sıra cheilitis, konjonktivit, ağız ve göz kuruluğu, kaşıntı, baş, kemik ve eklem ağrısı, epistaksis ve yorgunluk yapabilir. Ayrıca ATRA'ya bağlı olarak tartı artışı, solunum sıkıntısı, sıvı retansiyonu ve lökositozla giden retinoik asit sendromu görülebilir. Şiddetli başa ağrısı, kusma ile başvuran olgularda pseudotumor cerebri yapılabileceği unutulmamalıdır.

Imatinib Mesilat: Selektif olarak BCR-ABL füzyon proteinini inhibe eden ve Ph+ KML ve ALL olgularında apoptozu indükleyen bir ilaçtır. Hafif bulantı, kusma, yorgunluk, ishal ve karaciğer fonksiyonlarında reversibl bozulma yapabilir.

Moleküler Hedefli Tedaviler:

Kanser patogeneziindeki moleküler basamakların ortaya çıkışı ile bu yollara karşı ilaçların geliştirilmesi kanser tedavisine yeni bir bakış açısı getirmiştir. Çocukluk çağı kanserlerinde rituksimab dışında rutin kullanımı olmamakla birlikte reseptör antagonisti monoklonal antikorlar, nükleik asitlere, apoptotik yollara, büyüme faktörlerine ve anjiogeneze yönelik tedaviler gün geçtikçe artmaktadır. Tablo-3'de bu grupta yer alan FDA onaylı ilaçlar sunulmuştur. Randomize çift kör kontrollü çalışmalarla desteklendiğinde bu ilaçlar çocukluk çağı kanserlerinde erken ve geç dönem toksisiteyi azaltarak yaşam kalitesini arttırabilir.

KAYNAKLAR:

1. Adamson PC, Balis FM, Berg S, Blaney SM. Genel Principles of Chemotherapy. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles And Practice of Pediatric Oncology. 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. pp 290-365.
2. Boddy AV. Cancer Chemotherapy and mechanisms of Resistance. In Pinkerton R, Plowman PN, Pieters R, editors. Pediatric Oncology. 3th editon. London. Arnold Publishers; 2004. pp 143-168.
3. Smith MA. Evolving Molecularly Targeted Therapies and Biotherapeutics. In Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles And Practice of Pediatric Oncology. 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. pp 367-404.
4. Dorr RT, Von Hoff DD. Cancer Chemotherapy Handbook. 2nd edition. Connecticut. Appleton&Lange 1994.
5. Espinosa E, Zamora P, Feliu J; Baron MG. Classification of anticancer drugs- a new system based on therapeutic drugs. Cancer Treat Rev. 2003; 29(6): 515-23.
6. van de Loosdrecht AA, Huijgens PC, Ossenkoppele GJ. Emerging antibody-targeted therapy in leukemia and lymphoma: current concepts and clinical implications. Anticancer Drugs. 2004 Mar;15(3):189-201.