

THE ROLE OF BASIC FIBROBLAST GROWTH FACTOR RECEPTOR (bFGF) AND C-KIT RECEPTOR IN PROGRESSION OF CUTANEOUS MELANOCYTIC LESIONS

**Esin Kotilođlu, M.D. / Handan Kaya, M.D.
Saime Sezgin, M.D. / Glsn Ekiciođlu, M.D.**

Department of Pathology, School of Medicine, Marmara University, Istanbul, Turkey.

ABSTRACT

Objective: We investigated the expression of basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) and c-kit proto-oncogene in progression to malignancy and metastases of melanocytic lesions.

Methods: Immunohistochemical detection of bFGF and c-kit receptors were performed by peroxidase- antiperoxidase (PAP) technique on compound nevi, vertical growth phase malignant melanoma and metastatic malignant melanoma in 12, 12 and 15 cases respectively. Clinicopathological correlations were analysed by Paerson's Chi-Square, Student's T-Test and One Way Anova test.

Results: bFGF receptor immunoreactivity rates were 83.3%, 83.3% and 80 % in compound nevi, primary MMs and metastatic MMs respectively. c-kit immunoreactivity was absent in nevus cells, but faintly present in 16.6 % (2 cases) of MM cells.

Conclusion: The results of our study suggest that loss of c-kit expression is more important in dermal penetration than metastases in melanomas. However, bFGF is not shown to be a prognostic factor for MMs.

Key Words: c-kit, bFGF, Melanocytic nevi, Malignant melanoma, Metastatic melanoma

INTRODUCTION

Recent studies reveal that the most important feature of transformed (malignant) cells is their abnormal expression of growth factors and proto-oncogenes (1). This general feature is also reflected by malignant melanoma (MM) cells compared to nevus cells or normal melanocytes. While melanocyte proliferation is mainly promoted by basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) malignant melanoma transformation needs tyrosine kinase activation. c-kit proto-oncogene encodes a type III tyrosine kinase receptor (CD117) (2-10). However, the MMs results are still debatable. In this study, we investigated the expression of bFGF and c-kit proto-oncogene in progression to malignancy and metastases of melanocytic lesions.

MATERIALS AND METHOD

The study group was composed of compound nevi, vertical growth phase MM and metastatic MM in 12, 12 and 15 cases respectively. Immunohistochemical detection of bFGF and c-kit receptors were performed by the peroxidase-antiperoxidase (PAP) technique on 5 sections from representative paraffin embedded blocks. Each case was observed and scaled by two pathologists independently. The staining intensity was evaluated semiquantitatively on a 3 tiered

This work was sponsored by the of Marmara University Research Foudation

(Accepted 4 May, 2002)

Marmara Medical Journal 2002;15(1):33-38

*Correspondance to: Handan Kaya, M.D. - Department of Pathology, Marmara University Hospital, 81190 Altunizade, Istanbul, Turkey.
e.mail address: maksul@ycos.mail*

scheme as, absent (0), faint (+1), and strong (+2) immunoexpression.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using GraphPad InStat version 2.04a (GraphPad Software U.S.A.). Clinicopathological correlations were analysed by Paerson's Chi-Square, Student's T-Test and One Way Anova test. The significance was $p < 0.05$.

RESULTS

Immunoreactivity of bFGF receptor was scored as none (0) or +1 in compound nevi, +1 and/or +2 in primary and metastatic MM cases. The clinical histopathologic and immunohistochemical features of the cases are given in Table I.

bFGF receptor immunoreactivity rates were 83.3% (10/12), 83.3% (10/12) and 80% (12/15)

Table I: Clinical, histopathologic and immunohistochemical features of compound nevus, MM and metastatic MMs cases

AGE	SEX	Location	Diagnosis	Clark level	bFGF	c-kit
51	M	metatars	CN	-	2	0
55	F	labium	CN	-	2	0
67	F	phalanx	CN	-	2	0
68	F	scapula	CN	-	2	0
57	M	scalp	CN	-	2	0
72	M	eye lid	CN	-	0	0
72	F	glabella	CN	-	0	0
45	F	back	CN	-	1	0
39	F	nasolabium	CN	-	1	0
44	F	back	CN	-	1	0
61	M	abdomen	CN	-	2	0
52	M	back	CN	-	2	0
12	M	left groin	MM	IV	2	0
27	M	leg	MM	IV	1	0
28	M	back	MM	III	1	0
20	F	forearm	MM	V	1	0
18	F	back	MM	II	1	0
31	F	pubis	MM	IV	1	1
25	F	thorax	MM	IV	1	0
22	F	buttock	MM	IV	0	0
41	F	face	MM	V	1	0
13	F	left leg	MM	I	2	1 (junctional)
23	F	breast	MM	IV	0	0
24	F	face	MM	II	2	0
80	M	lymph node	mMM	-	0	0
37	F	lymph node	mMM	-	2	0
70	F	lymph node	mMM	-	1	0
43	M	lymph node	mMM	-	2	0
59	M	lymph node	mMM	-	2	0
55	M	lymph node	mMM	-	1	0
47	M	lymph node	mMM	-	2	0
45	F	soft tissue	mMM	-	0	0
64	M	phalanx	mMM	-	2	0
84	M	skin	mMM	-	1	0
45	F	lymph node	mMM	-	1	0
44	F	lymph node	mMM	-	0	0
75	F	soft tissue	mMM	-	1	0
50	M	scalp	mMM	-	1	0
32	M	muscle	mMM	-	1	0

CN: compound nevus MM: malignant melanoma mMM: metastatic malign melanoma

in compound nevi, primary MMs and metastatic MMs respectively (Figs.1, 2) (Table II).

c-kit immunoreactivity was observed in none of the groups except +1 positivity in 2 cases of primary MMs (Table II). The positive c-kit immunoreactivity that we observed in all of the basal melanocytes (internal control) and in 2 MM cases was cytoplasmic (Fig.3). c-kit immunoreactivity was absent in nevus cells, but faintly present in 16.6% (2/12) of MM cells.

Statistically we could not reveal any correlation between immunoexpressivity and pathologic diagnosis ($p>0.05$).

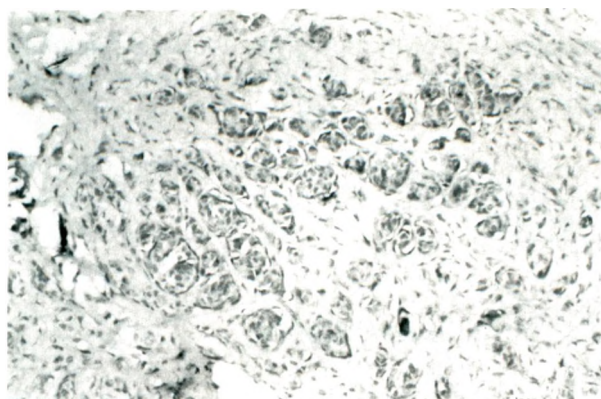


Fig.1 : Faint (+1) cytoplasmic expression with bFGF in compound nevi (PAP, x40).

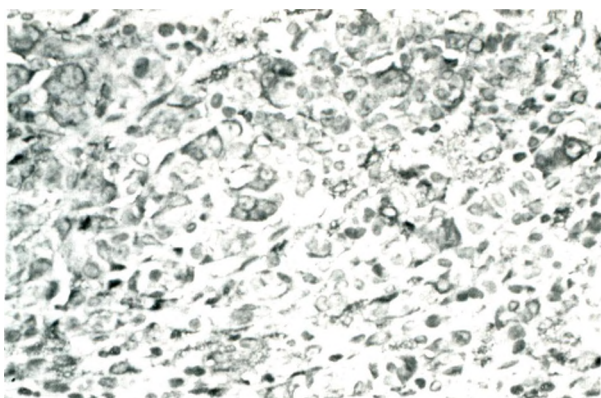


Fig.2 : Strong (+2) membranous and cytoplasmic (mosaic) staining pattern in melanoma cells of bFGF (PAP, x10).

Table II: Immunohistochemistry results of melanocytic lesions

Cases		%0	%1	%2
CN	bFGF	16.6	25	58.3
	c-kit	100	0	0
MM	bFGF	16.6	58.3	25
	c-kit	83.3	16.6	0
mMM	bFGF	20	46.6	33.3
	c-kit	100	0	0

CN: compound nevus MM; malignant melanoma mMM; metastatic malign melanoma

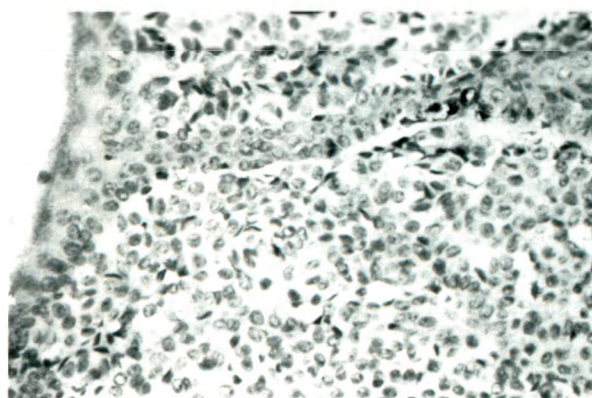


Fig.3 : Faint (+1) cytoplasmic c-kit immunoreactivity of basal melanocytes as control (PAP, x40).

DISCUSSION

Progression to MM necessitates some developmental stages, such as some changes in genes like p53, nm23 and c-kit. This progression ends in resistance to several growth inhibitors and changes in suppressor genes. Besides cumulation of all these changes, autocrine and paracrine growth or angiogenic factors are released by the melanoma cells. Finally, the melanoma cells gain a high capacity to proliferate and metastasize (11).

c-kit proto-oncogene encodes a type III tyrosine kinase receptor (CD117). This receptor was first defined as a growth factor taking role in early hematopoiesis (12,13). Later it is found in normal mast cells, melanocytes, testicular germ cells, cornea, retina and epithelial cells of breast, ovary, prostate, thyroid, kidney, bladder, esophagus, stomach, gallbladder and some of the malignant tumors derived from these cells

(14). Immunoeexpression pattern of c-kit in 117 normal tissues and 576 human tumors demonstrated that reactivity was primarily cytoplasmic, a membrane staining pattern was identified in normal mast cells and all cases of mast cell disease (15). The positive c-kit immunoreactivity that we observed in all of the basal melanocytes (internal control) and in 2 MM cases was always cytoplasmic.

The results of c-kit receptor expression in benign and malignant melanocytic lesions are very conflicting. Although the more common finding is diminished or absent immunoreactivity (16-18), in a series of 40 cases of MM, positive immunoreactivity was detected in 90% of cases (15). In vitro studies do not reveal the issue as c-kit expression is found in none to 54.5% of cultured MM cell lines (19-21). In our series, c-kit was absent in nevus cells, but faintly present in 16.7% (2 cases) of MM cells. Similar conflicting results are present for metastatic MMs, positive c-kit expression spans from none to 85.7% (15-17). Our results reflect the negative end of the spectrum.

Salama et al., studied c-kit immunoreactivity in 70 melanocytic lesions and found that dermal component of Spitz and vertical growth phase melanomas are mostly negative (22). Although all of these results including ours are difficult to comment on, suggestion of the authors, should be taken into account, as loss of c-kit expression must be more important in dermal penetration than in metastases (22).

The other component of this study, bFGF, is a key regulating factor for cell proliferation and differentiation and it takes part in new vessel and tumor formation besides embryogenesis (23). Moreover, it increases cell motility and inhibits apoptosis (24). Thus, its expression correlates with angiogenesis, lymph node metastases and poor prognosis in several types of solid tumors (25). On the other hand, in vitro studies reveal that bFGF is an important factor for the proliferation of nevi and melanoma cells (26,27). bFGF paracrine and other mechanisms are important in the nevi while autocrine mechanisms are more effective in the growth of MMs (28,29). In our series, the positive immunoreactivity rates of bFGF were 83 %, 83 % and 80 % in compound nevi, primary MMs and metastatic MMs

respectively. A similar immunohistochemical study results in 94.8% positivity in primary and 65% positivity in metastatic MMs (30). Though these two results seem to be conflicting, the number of cases is limited (19 versus 12 in primary and 20 versus 15 in metastatic MMs). We believe that our results for metastatic MMs are more compatible with the literature. In addition to all these findings, bFGF is not shown to be a prognostic factor for MMs (9,31). It was documented in experimental studies that use of antibodies against FGF causes tumor arrest or the tumor regression as a result of blocked intratumoral angiogenesis and subsequent necrosis (32). Lung colonization and spontaneous metastasis in melanocytic cell line (A-07) were inhibited by treatment with neutralizing antibody against vascular endothelial growth factor, interleukin 8, platelet-derived endothelial cell growth factor, and/or bFGF (33).

Conclusively, it is believed to be contributory that this specific research may lead to new treatment protocols.

ACKNOWLEDGEMENTS

Most of the metastatic melanoma cases are from the archives of İstanbul University, Pathology Department. Thus, we are grateful especially to Dr. Nesimi BUYUKBABANI for his help and contribution to the study.

REFERENCES

1. Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. *Molecular Biology of the Cell*. 2nd ed. London: Garland Publishing, Inc. 1989: 681-790.
2. Herlyn M, Mancianti ML, Jambrosic J, Bolen JB, Koprowski H. *Regulatory factors that determine growth and phenotype of normal human melanocytes*. *Exp Cell Res* 1988; 179: 322-331.
3. Shih IM, Herlyn M. *Autocrine and paracrine roles for growth factors in melanoma*. *In Vivo* 1994; 8:113-123.
4. Halaban R, Fan B, Ahn J, Funasaka Y, Gitay-Goren H, Neufeld G. *Growth factors, receptor kinases, and protein tyrosine phosphatases in*



Losec®

Enjektabl

omeprazol



► Duodenum ülseri

► Mide ülseri

► Peptik ülser zeminindeki *Helicobacter pylori* infeksiyonları

► Reflü özofajit

► Zollinger-Ellison sendromu ve

► Genel anestezi sırasında, mide içeriğinin aspirasyonu riski bulunan hastalarda (Aspirasyon profilaksisi)

LOSEC® Omeprazol

Formülü: Her kombinasyon ambalajında, lyofilize omeprazol içeren 1 flakon ve çözücü içeren 1 ampul bulunur. Her flakonda, 42 mg omeprazol sodyum (40 mg omeprazole eşdeğeri) ve sodyum hidroksit (pH ayarlayıcı) q.s. (pH 12) ve her çözücü ampulde, 4 g polietilen glikol (pH ayarlayıcı) q.s. 10 ml enjeksiyonluk su bulunur. **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ:** Omeprazol mide asit sekresyonunu özgül bir elki mekanizmasıyla azaltır. Omeprazol paryetal hücrelerdeki proton pompasının spesifik inhibitörüdür. Elbisi huzi başlar ve intravenöz uygulama sonrası maksimum asit inhibisyonu 60-90 dakika içinde görülür. Günde bir kez uygulanması, mide asit sekresyonunu geri dönüşümlü olarak denetler. Omeprazol zayıf bir bazdır. İntravenöz kanallıkların asit ortamında yoğunlaşarak aktif hale gelir ve paryetal hücrelerde H⁺, K⁺-ATPaz enzimini (proton pompası) inhibe eder. Mide asidi oluşumunun son aşamasında görülen bu etki, doza bağlıdır ve böylece, gerek bazal gerek uyandırılmış asit sekresyonu, uyarı niteliğinden bağımsız olarak inhibe edilir. Omeprazol in vitro olarak H. pylori üzerinde bakterisid etkilidir. Ancak, antibiyotik kullanılmadan yapılan omeprazol tedavilerinde, H. pylori'nin eradikasyonunun sağlanmadığı, enjeksiyonun baskılandığı bildirilmiştir. Klinik bulgular H. pylori eradikasyonunun sağlanmasında, omeprazol ile başla amoksisilin ve klaritromisin olmak üzere uygun antibiyotikler arasında doza bağımlı sinerjik bir etki olduğunu göstermektedir. Peptik ülserli hastaların hemen tamamında H. pylori'nin eradikasyonu uzun süreli remisyon ile sağlanmaktadır. Omeprazol plazma proteinlerine % 95 oranında bağlanır. Plazma konsantrasyonu/zaman eğrisinin terminal altın alan (AUC) ile orantılıdır. **ENDİKASYONLARI:** Losec enjektabl, aşağıdaki durumların tedavisinde ve sadece klinikte yatan hastalarda kullanılır. • Duodenum ülseri • Mide ülseri • Peptik ülser zeminindeki *Helicobacter pylori* enfeksiyonları • Reflü özofajit • Zollinger-Ellison sendromu ve • Genel anestezi sırasında, mide içeriğinin aspirasyonu riski bulunan hastalarda (Aspirasyon profilaksisi) **KONTRENDİKASYONLARI:** Losec enjektabl bileşiminde bulunan maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kullanılmamalıdır. **UYARILAR/ÖNEMLER:** Mide ülserinden şüphelenildiğinde, habeseli olasılığı göz önüne alınarak gerekli araştırmalar yapılmalıdır. Tedavi, semptomları hafifleterek tanıyı geciktirebilir. Gebelik ve emzirme döneminde kullanım: Tüm yeni ilaçlarda olduğu gibi, zorunlu olmadıkça gebelik ve emzirme dönemlerinde Losec kullanılmamalıdır. Doğum sırasında 24 saatte 80 mg'a kadar kullanılan omeprazolun bebek üzerinde hiçbir yan etkisi görülmemiştir. Hayvan araştırmalarında gebelik ve emzirme döneminde Losec kullanımının zararı olduğunu gösteren hiçbir bulgu saptanmamıştır ve letal toksisite ya da teratojen etkisi olduğunu gösteren hiçbir kanıt mevcut değildir. **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** LOSEC® enjektabl, oral tedavinin mümkün olmadığı durumlarda, örneğin ağır hastalarda önerilir. İntravenöz yoldan günde bir kez 40 mg (1 flakon) kullanılır. İntravenöz enjeksiyon mide asiditesini hızla düşürür ve mide asiditesi 24 saat süreyle ortalama %90 azalır. Zollinger-Ellison sendromunda doza ayarlanmalıdır. Daha sık ve daha yüksek dozların kullanılması gerekebilir. LOSEC® enjektabl çözülmesi için uygun sulu çözelti kullanılır. İntravenöz enjeksiyon mide asiditesini hızla düşürür ve mide asiditesi 24 saat süreyle ortalama %90 azalır. enjeksiyonun yavaş olarak dakikada 4 ml den fazla olmamak üzere en az 2-5 dakikada uygulanmalıdır. Solüsyon hazırlandıktan sonra 4 saat içinde kullanılmalıdır. Aspirasyon profilaksisinde intravenöz uygulama tercih edilirse, LOSEC® enjektabl 40 mg, ameliyattan 1 saat önce uygulanmalıdır. Ameliyattan 2 saatten fazla geçtikten sonra, duodenumda ek enjeksiyon yapılmalıdır. *Helicobacter pylori* nin etki ettiği peptik ülserli hastalarda H. pylori eradikasyonunda oral tedavi tercih edilmez. Aşağıdaki dozlar önerilir. İki hafta süreyle, günde 40 mg LOSEC® + günde üç defa 500 mg klaritromisin. Böbrek yetmezliği: Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Karaciğer yetmezliği: Karaciğer yetmezliği olan hastalarda omeprazolun biyoyararlanımı ve yanıtına ömür arttığından, günde 20 mg genellikle yeterlidir. Çocuklar: LOSEC®'in çocuklarda kullanımı ile ilgili deneyim yoktur. Yaşlılar: Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmez. **YAN ETKİLER / ADVERS ETKİLER:** Losec iyi tolere edilir. İstemsiz yan etkiler genellikle hafif ve geçicidir. Deri: Nadiren döküntü ve / veya kaşıntı. İzole vakalarda yüzde duyarlılık, eritema multiforme, alerji. Kas - iskelet sistemi: İzole vakalarda artırı, acala güçsüzlüğü ve miyozit. Mide ve periferik sinir sistemi: Baş ağrısı. Nadiren göb karıması, parasetil, somnolans, uykusuzluk ve vertigo. İzole vakalarda geçici mental konfüzyon, ayıklanma, depresyon, halsizleşme (özellikle ağır hastalarda). Gastrointestinal sistem: Diyare, konstipasyon, karın ağrısı, bulantı kusma ve gaz sıkışıklığı. İzole vakalarda ağır kuluçluğu, stomal ve gastrointestinal kandidiyaz. Karaciğer: Nadiren karaciğer enzimlerinde yükselme. Endokrin: İzole vakalarda hiperkalsemi. Hematolojik sistem: İzole vakalarda lökopeni ve trombositopeni. Diğer: Nadiren hafif bir tene duyarlılık reaksiyonları ve izole vakalarda ani ölüme atığı, bronkopnömi ve interstiyel nefrit. İzole vakalarda terleme artışı, periferik ödem, göğme bulantıklığı, bir diüresis bulantıklığı, izole vakalarda ödemlik, yüksek doz intravenöz omeprazol enjeksiyonu ile tedavi edilen iler derecede ağır hastalarda kalıcı göğme bulantıklığı bildirilmiştir. Ancak omeprazol tedavisine ile ilişki sağlanamamıştır. **DOZ AŞIMI HALİNDE ALINACAK TEDBİRLER:** Oral yoldan tek doz halinde alınan 400 mg LOSEC® hiçbir önemli semptomla yol açmamış ve spesifik bir tedavi gerekmemiştir. Bir gün içinde 200 mg'a ve üç günlük bir dönemde 520 mg'a kadar olan dozlar hiçbir yan etkine neden olmadıkları bildirilmiştir. İnsanlarda daha yüksek dozların kullanımı ile ilgili bilgi bulunmadığından spesifik tedavi önerileri yapılmamaktadır. **SAKLAMA KOŞULLARI:** 25°C'in altında oda sıcaklığında saklanmalıdır. Doktorla danışmadan kullanılmamalıdır. Çocukların ulaşamayacağı yerlerde ve ambalajında saklanmalı. **TİCARİ TAKDİM ŞEKLİ VE AMBALAJ MUHTEVATİ:** LOSEC® enjektabl 40 mg flakon. Her kombinasyon ambalajında, 40 mg omeprazole eşdeğeri 42.6 mg omeprazol sodyum içeren 1 flakon ve 10 ml çözücü içeren 1 ampul bulunur. **PIYASADA MEVCUT DİĞER FARMAŞÖTİK DOZAL ŞEKİLLERİ:** LOSEC® 40 mg Parasetil İnfüzyon İçin Lyofilize Toz. Ruhsat Sahibi: AstraZeneca İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti. Büyükdere Cad. Yapı Kredi Plaza B Blok Kat:4 Levent-İstanbul /Türkiye /Tarih: 14.12.1998. Ruhsat no: 105/25. Reçete ile satılır. *Etilce edilmeyen marka BEKLENMEYEN BİR ETKİ GÖRÜLDÜĞÜNDE DOKTORUNUZA BAŞVURUNUZ.

AstraZeneca

Osteoartritin
semptom ve
bulgularının tedavisi¹

Akut ağrı tedavisi¹

Primer
dismenore tedavisinde¹

Ağrı ve inflamasyona spesifik¹

Güçlü etki¹

Günde tek doz ile kolay tedavi¹

GERÇEK GÜNDE TEK DOZ

VIOXXX^{®†}
(rofekoksib, MSD)

Lütfen reçetelemeden önce tam reçeteleme bilgilerine başvurunuz.

† Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.'nın tescilli markasıdır.

Copyright © Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. 2001. Tüm hakları saklıdır.

Ref: LPC

VIOXX® 12.5 mg/25 mg Tablet

FORMÜLÜ: Her tablette 12.5 mg veya 25 mg rofekoksib bulunur. **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER:** VIOXX, klinik doz aralığının içinde ve anlamlı olarak üzerinde uygulandığında güçlü ve oral olarak aktif bir siklooksijenaz-2 (COX-2) spesifik inhibitörüdür (Coxib). VIOXX'un etkinliği, bu ilacın spesifik olarak COX-2'yi inhibe etmesine bağlıdır. Oral olarak uygulanan VIOXX, terapötik olarak önerilen 12.5 mg, 25 mg ve 50 mg dozlarında iyi emilir. Ortalama oral biyoyararlanımı yaklaşık %93'tür. **ENDİKASYONLAR:** Osteoartrit semptom ve bulgularının akut ve kronik tedavisi, ağrının giderilmesi, primer dismenore tedavisinde endikedir. **KONTRENDİKASYONLAR:** Bu ürünün herhangi bir komponentine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir. **UYARILAR/ÖNLEMLER:** İlerlemiş böbrek hastalığı olan hastalarda, VIOXX tedavisi önerilmez. Belirgin dehidratasyonu olan hastalarda, VIOXX ile tedaviye başlarken mutlaka önlem alınmalıdır. Hasta, karaciğer fonksiyon testlerindeki sürekli anomali açısından değerlendirilmelidir. Karaciğer fonksiyon testlerindeki anomalinin (normalin üst sınırının üç katı) devam ettiği saptanırsa VIOXX kesilmelidir. VIOXX önceden salisilatlar veya non spesifik siklooksijenaz inhibitörleriyle ortaya çıkan akut astım atağı, ürtiker veya rinüt geçirmiş hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. **Gebelikte Kullanım:** Prostaglandin sentezini inhibe ettiği bilinen diğer ilaçlar gibi, ductus arteriosus'un erken kapanmasına neden olabileceğinden gebeliğin geç döneminde VIOXX kullanılmamalıdır. **Gebe kadınlarda kontrollü çalışma bulunmamaktadır.** VIOXX gebeliğin ilk iki trimesterinde, potansiyel yararı, fetus üzerinde oluşabilecek riskten daha anlamlı olduğu takdirde kullanılabilir. **Emziren Anneler:** Birçok ilaç anne sütüne geçtiğinden ve prostaglandin sentezini inhibe eden ilaçların süt çocuğu üzerindeki olası istenmeyen etkileri nedeniyle, ilacın anne için önemi göz önünde bulundurularak ya emzirmenin ya da ilacın kesilmesine karar verilmelidir. **Çocuklarda Kullanımı:** Pediyatrik hastalarda güvenliliği ve etkinliği kanıtlanmamıştır. **Yaşlılarda Kullanımı:** Klinik çalışmalarda, yaşlı ve genç hastalarda güvenlilik ve etkinlik açısından farklılık gözlenmemiştir ve bildirilen diğer klinik deneyimlerde yaşlı ve genç hastaların yanıtlarında farklılık saptanmamıştır. **YAN ETKİLER/İSTENMEYEN ETKİLER:** Altı aya kadar tedavi gören hastalardaki klinik çalışmalarda VIOXX ile tedavi edilen hastaların %2 ve daha fazlasında ve plasebodan daha yüksek bir insidansla bildirilen ilaca bağlı istenmeyen etkiler: Alt ekstremiteleerde ödem, hipertansiyon, mide yanması, dispepsi, epigastrik rahatsızlık, bulantı ve diyaredir. Nadiren oral ülerler bildirilmiştir. **İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ:** Warfarin, rifampisin ve metotretksat ile birlikte kullanımda dikkatli olunmalıdır. **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** Oral olarak alınır. **Osteoartrit:** Önerilen başlangıç dozu günde bir kez 12.5 mg'dir. Bazı hastalarda, dozun günde bir kez 25 mg'a çıkarılması ek bir yarar sağlayabilir. Önerilen maksimum günlük doz 25 mg'dır. **Akut ağrının geçirilmesi ve primer dismenorenin tedavisi için:** Önerilen başlangıç dozu günde bir kez 50 mg'dir. İzleyen dozlar günde bir kez 25-50 mg olmalıdır. Önerilen maksimum günlük doz 50 mg'dir. Primer dismenorede peş peşe 5 günden daha uzun süreli klinik çalışma bulunmadığı için kullanılmamalıdır. VIOXX aç ya da tok karına oral olarak alınır. **ARAÇ VE MAKİNE KULLANMAYA ETKİSİ:** VIOXX'un hastanın araç sürme ve makine kullanma becerisini etkilediğini düşündüren bir bilgi bulunmamaktadır. **DOZ AŞIMI:** Klinik çalışmalarda VIOXX ile herhangi bir doz aşımı bildirilmemiştir. **SAKLAMA KOŞULLARI:** 15-30 °C arasında oda sıcaklığında saklanır. **İKAZLAR:** Hekime danışılmadan kullanılmamalıdır. Çocukların ulaşamayacağı yerlerde ve ambalajında saklanmalıdır. **TİCARİ SUNUM ŞEKLİ VE AMBALAJ İÇERİĞİ:** 14 ve 28 tabletlik blister ambalajlarda. Reçete ile satılır. **Ruhsat Tarihi:** 17.01.2000 **Ruhsat No:** 107/28, 107/29 **Ruhsat Sahibi:** Merck & Co., Inc., USA lisansı ile Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd. Şti. Esentepe - İSTANBUL **KDV dahil perakende satış fiyatı (Kasım 2001):** VIOXX 12.5 mg ve 25 mg 14 tablet: 34.794.000 TL, VIOXX 12.5 mg ve 25 mg 28 tablet: 69.591.000 TL. Reçetelemeden önce lütfen tam ürün bilgisine başvurunuz.

Hareket özgürlüğü¹

PHARMACIA Pfizer

Referans 1: Lisse J, Espinoza L, Zhao SZ, Dedhiya SD, Czeislerhaus JT. Functional Status and health-related quality of life of elderly osteoarthritic patients treated with celecoxib. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001 Mar; 56(3):M167-75. **Prospektüs özeti:** CELEBREX® 100/200 mg KAPSUL FORMULU Her kapsül, etkin madde olarak 100/200 mg selekoksib ve boyar madde olarak titanyum dioksit içerir. Farmakodinamik özellikleri: Seleleoksib bir spesifik siklooksijenaz 2 inhibitörüdür. Seleleoksib COX-2 inhibisyonu yolu ile inflammatuar prostanooidlerin sentezini engelleyerek bir antiinflamatuar, analjezik ve antipiretik ajan gibi davranır. Terapötik dozlarda, seleleoksibin COX-1'in aktivasyonu yoluyla sentezlenen prostanooidler üzerine etkisi yoktur, bu sebeple dokularda, özellikle mide, barsak ve trombositlerde COX-1'e bağlı normal fizyolojik işlemleri etkilemez. **Farmakokinetik özellikleri:** Aç karına verildiğinde seleleoksib iyi absorbe olur ve zira plazma konsantrasyonlarına yaklaşık 2-3 saatte erişir. Seleleoksib, terapötik doz aralığının üstünde linear ve doz ile orantılı farmakokinetik gösterir. Yaşlılarda doz ayarlaması gerekmez. Seleleoksibin eliminasyonu, çoğunlukla hepatic yoldan olurken, dozun %1'inden az kısmı idrarda geçmeden atılır. Multipl uygulamadan sonra eliminasyon yarı ömrü 8-12 saat olur. Multipl dozlar ile uygulamanın 5. gününden önce kararlı plazma konsantrasyonlarına ulaşılır. **Endikasyonları:** Osteoartrit ve romatoid artrit belirti ve semptomlarının tedavisinde endikedir. **Kontraindikasyonları:** İlaç içindeki

herhangi bir bileşene karşı aşırı duyarlılığı olanlarda sulfonamide karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinenlerde, asetaldehidik asit (Aspirin) veya nonsteroid antiinflamatuar ilaçların kullanımından sonra astım ve alerjik tipte reaksiyonlara dair riskler görülen hastalarda kontraindikedir. **Uyarılar-Önemli:** NSAİİ ilaçların genelinde olduğu gibi; hastalarda (CELEBREX®) kullanımı öncesinde bilinmeyen analjezik reaksiyonlar görülebilir. Karaciğer ve böbrek bozukluğu olanlarda (Egz. Kullanım şekli ve dozu). **Çocuklarda Kullanımı:** Seleleoksib 18 yaşın altındaki hastalara uygulanmamıştır. **Gebelikte ve laktasyonda kullanımı:** Hamilelerde kullanıma dair bilgi mevcut değildir. Seleleoksib hamilelerde beklenen yarar, fetusa olan riskten fazlaysa kullanılmalıdır. İnsanda hiçbir çalışması yapılmadığı için, seleleoksib, emzirme döneminde kullanılmamalıdır. **Yan etkiler-Advers etkiler:** Seleleoksib ile görülen ciddi üst gastrointestinal sistem komplikasyonlarının (kanamalar, perforasyon, gastrik çıkış obstruksiyonu) insidansı, plasebodan önemli ölçüde farklı değildir ve non-spesifik COX inhibitörlerinden yaklaşık 8 kez daha azdır. Seleleoksibin gastroduodenal ülserasyon oranı doza bağlı değildir ve plasebo ile önemli fark yoktur. Ayrıca non-spesifik COX-1/COX-2 inhibitörlerinden 3-4 kez daha azdır. Kontrolü klinik çalışmalarda rapor edilen yan etkiler, baş ağrısı, kabızlık, bulantı, miyopi (kas ağrısı), kaşıntı, sarımsaklı karın ağrısı, diyare, dispepsi, öksürük, farejit, perikard ödem, dokürit. **İlaç etkileşimleri**

ve diğer etkileşimler: Seleleoksibin, başlıca sitokrom P450 CYP2C9 ile metabolize olduğu gösterilmiştir. Seleleoksib metabolizması bir CYP2C9 inhibitörü olan flukonazol tarafından inhibe edilebilir. Bu sayede bir inhibisyon, kombine kullanım durumlarında doz ayarlaması gerektirmez. Bir CYP3A4 inhibitörü olan ketokonazol, CELEBREX® ile önemli hiçbir etkileşim göstermez. Antasitler (alüminyum ve magnezyum), seleleoksibin absorpsiyon süresini %10 oranında azaltır, ancak buna bağlı herhangi bir klinik etki olmaz. En az 3 ay süresince stabil dozda metotreksal alan romatoid artritli hastalarda 7 gün boyunca CELEBREX®'in metotreksalla birlikte uygulanması, CELEBREX®'in total metotreksal biyoyararlanımı ve böbrek kirensinde önemli hiçbir etkisinin olmadığını göstermiştir. Warfarin veya benzer ajanları kullanan hastalarda, özellikle tedavinin başlangıcından sonraki ilk birkaç günde ya da seleleoksib dozu değiştirilmeden, antikoagüvan aktivite izlenmelidir. Sıkıltılı gonüritlerde yapılan in vivo etkileşim çalışmasında, seleleoksib warfarin farmakokinetiğini veya protrombin zamanı ile ölçülen antikoagüvan etkiyi değiştirilmemiştir. **Kullanım şekli ve dozu:** Osteoartrit, osteoartritin belirti ve semptomlarının tedavisinde, tavsiye edilen günlük CELEBREX® dozu tek doz veya ikiye bölünmüş dozlar halinde 200 mg'dir. Günlük 400 mg'a kadar olan dozlar da çalışılmıştır. Romatoid Artrit: romatoid artrit belirti ve semptomlarının tedavisinde tavsiye edilen CELEBREX® dozu günde 2 defa 100 veya 200 mg'dir. Günlük 800 mg'a kadar

CELEBREX®
(SELEKOKSİB)

olan dozlar da çalışılmıştır. **Yaşlılar:** Doz ayarlanmasına gerek yoktur. **Karaciğer bozukluğu:** Hafif veya orta karaciğer bozukluğu olan hastalarda doz ayarlanmasına gerek yoktur. Ciddi karaciğer bozukluğu olan hastalara ait klinik deneyim mevcut değildir. **Böbrek bozukluğu:** Hafif ve orta böbrek bozukluğu olan hastalarda doz ayarlanmasına gerek yoktur. Ciddi böbrek bozukluğu olan hastalara ait klinik deneyim mevcut değildir. **Doz aşımı:** Doz aşımına dair klinik deneyim mevcut değildir. 1200 mg'a kadar tek dozlar ve günde 2 kez 600 mg'a kadar verilen multipl dozlar, klinik olarak önemli hiçbir istenmeyen etki olmadan sağlıklı gönüllülere uygulanmıştır. Doz aşımından şüphelenildiği durumlarda, uygun destekleyici libbi müdahale sağlanmalıdır. Piyasada mevcut farmasötik dozaj şekilleri: CELEBREX® 100 mg 20 kapsül, ruhsal no 107/52; ruhsal tarih: 10.03.2000. **Prospektüs onay tarihi:** 06.02.2001 satış fiyatı: 21.007.000 TL (Ekim 2001). CELEBREX® 200 mg 30 kapsül, ruhsal no 107/53; ruhsal tarih: 21.03.2000. **Prospektüs onay tarihi:** 06.02.2001 satış fiyatı: 51.501.000 TL (Ekim 2001). Daha geniş bilgi için formamıza başvurunuz. Reçete ile satılır. Pharmacia Sağlık Ürünleri San. ve Tic. Ltd. Şti. İnönü Cd. No 96 Devres Han Kat:1 Ayaspaşa 80090 / İstanbul Tel: (212) 249 91 75 Fax: (212) 249 90 33 Pfizer İlaçları Ltd. Şti. Ornaköy/İSTANBUL. Tel: (0212) 260 22 10 (10 hat) http://www.pfizer.com.tr

Gastrik Ülser Tedavisi
Duodenal Ülser Tedavisi
Gastroözofageal Reflü Hastalığı Tedavisi

40 mg

28 Tablet

Pantheç

Pantoprazol 40 mg



Yeni dünyaları keşfe çıkın...

PANTHEC KISA ÜRÜN BİLGİSİ

Formülü: Her enterik tablet, 40 mg Pantoprazol'e eşdeğer miktarda Pantoprazol sodyum içerir. **Endikasyonları:** Duodenal ülser, gastrik ülser, orta ve ileri derecede reflü özofajit **Kontrendikasyonları:** Pantheç 40 mg Enterik Tablet veya H. pylori eradikasyonu için kombine tedavide kullanılan ilaçlardaki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir. Orta veya ileri derecede hepatic veya renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda. **Yan etkileri:** Baş ağrısı, diyare, flatulans, abdominal ağrı, döküntü, insomnia, hiperglisemi, karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik, mide bulantısı ve kusmadır. Bu çalışmalarda, pantoprazolle tedavi edilen hastaların % 1'inden azında rastlanan muhtemel yan etkiler ise anksiyete, eklem ağrısı, asteni, sırt ağrısı, bronşit, göğüs ağrısı, konstipasyon, dispepsi, dispne, grip sendromu, gastrointestinal bozukluk, hiperlipidemi, hipertoni, enfeksiyon, migren, boyun ağrısı, faranjit, rinit, SGPT değerlerinde yükselme, sinüzit, üst solunum sistemi enfeksiyonu ve üriner sistem enfeksiyonu olarak bildirilmiştir. **BEKLENMEYEN BİR ETKİ GÖRÜLDÜĞÜNDE DOKTORUNUZA BAŞVURUNUZ.** **İlaç Etkileşimleri:** Pantoprazol'ün diğer ilaçlar ile olası etkileşimlerini değerlendiren çalışmalarda, teofilin, antipirin, kafein, karbamazepin, diazepam, diklofenak, digoksin, etanol, gliburid, bir oral kontraseptif, metoprolol, nifedipin, fenitoin, warfarin, midazolam, klaritromisin, metronidazol veya amoksisilin ile pantoprazolün birlikte kullanılması durumunda herhangi bir ilaç etkileşimi gözlenmediği için doz ayarlaması gerekmez. Pantoprazol, antasitlerle birlikte verildiğinde de herhangi bir etkileşim bildirilmemiştir. Pantoprazol, gastrik asit salgılanmasının uzun süre devam eden inhibisyonundan dolayı, ketokonazol, ampisilin esterleri ve demir tuzları gibi biyoyararlanımı gastrik pH'ya bağlı olan ilaçların absorpsiyonunu azaltabilir. **Dozaj:** H.pylori eradikasyonu için uygun antibiyotik kombinasyonu ile günde iki defa bir tablet. Kombine tedavi gerekmediği durumlarda; duodenal ülser. Gastrik ülser ve özofageal reflü için, günde bir defa bir tablet. **Uygulama:** Tedavi süresi 1-2 haftadır. Pantheç 40 mg Enterik Tabletler çiğnenmemeli, kırılmamalı 1 saat önce su ile yutulmalıdır. H.pylori kombine tedavisinde uygulanacak olan ikinci 40 mg'lık doz akşam yemeğinden önce alınmalıdır. **Ticari Takdim Şekli ve Ambalaj Muhtevası:** 14 ve 28 Enterik tabletlük ambalajlarda REÇETE İLE SATILIR. Doktora danışılmadan kullanılmamalıdır. Kullanmadan önce prospektüsü okuyunuz. Çocukların ulaşamayacakları yerlerde ve ambalajında saklayınız. KDV'li perakende satış fiyatı: 14 Enterik tablet 26.000.000 TL, 28 Enterik tablet 48.000.000 TL (12.02.2002). **Ruhsat Tarihi - No:** 14.03.2002 -199/51 **Ruhsat Sahibi ve imal yeri:** SANOVEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş. Kazım Orbay Cad. No: 98 Şişli / İstanbul • DAHA GENİŞ BİLGİ İÇİN LÜTFEN FİRMAMIZI ARAYINIZ.

SANOVEL İLAÇ SAN. ve TİC. A.Ş.

Büyükdere Cad. Dereboyu Sok. Zağra İş Merkezi
C Blok 80670 Maslak - İstanbul

Tel: (0212) 285 26 70 • Fax: (0212) 285 26 70/273

www.sanovel.com



- normal and malignant melanocytes. *J Immunother* 1992; 12:154-161.
5. Halaban R. Growth factors and tyrosine protein kinases in normal and malignant melanocytes. *Cancer Metastasis Rev* 1991; 10: 129-140.
 6. Huang S, Luca M, Gutman M, et al. Enforced c-kit expression renders highly metastatic human melanoma cells susceptible to stem cell factor induced apoptosis and inhibits their tumorigenic and metastatic potential. *Oncogene* 1996; 13: 2339-2347.
 7. Zakut R, Perlis R, Eliyahu S, et al. KIT ligand (mast cell growth factor) inhibits the growth of KIT-expressing melanoma cells. *Oncogene* 1993; 8: 2221-2229.
 8. Tsuura Y, Hiraki H, Watanabe K, et al. Preferential localization of c-kit product in tissue mast cells, basal cells of skin, epithelial cells of breast, small cell lung carcinoma and seminoma/dysgerminoma in human: immunohistochemical study on formalin-fixed- paraffin-embedded tissues. *Virchows Arch* 1994; 424: 135-141.
 9. Al-Alousi S, Barnhill R, Blessing K, Barksdale S. The prognostic significance of basic fibroblast growth factor in cutaneous malignant melanoma. *J Cutan Pathol* 1996; 23: 506-510.
 10. Luo D, Chen H, Searles G, Jumbow K. Coordinated mRNA expression of c-Kit with tyrosinase and TRP-1 in melanine pigmentation of normal and malignant human melanocytes and transient activation of tyrosinase by Kit/SCF-R. *Melanoma Res* 1995; 5: 303-309.
 11. Natali PG, Nicotra MR, Winkler AB, Cavaliere R, Bigotti A, Ullrich A. Progression of human cutaneous melanoma is associated with loss of expression of c-kit proto-oncogene receptor. *Int J Cancer* 1992; 52: 197-201.
 12. Yarden Y, Kuang WJ, Yang-Feng T, et al. Human proto-oncogene c-kit: a new cell surface receptor tyrosine kinase for an unidentified ligand. *EMBO J* 1988; 7:1003-1011.
 13. Giebel LB, Strunk KM, Holmes SA, Spritz RA. Organization and nucleotide sequence of the human KIT (mast/stem cell growth factor receptor) proto-oncogene. *Oncogene* 1992;7:2207-2217.
 14. Hiroto S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain of function mutation of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998;279:577-580.
 15. Arber DA, Tamayo R, Weiss LM. Paraffin section detection of the c-kit gene product (CD117) in human tissues: Value in the diagnosis of mast cell disorders. *Hum Pathol* 1998; 28: 498-504.
 16. Ohashi A, Funasaka Y, Ueda M, Ichihashi M. C-kit receptor expression in cutaneous malignant melanoma and benign melanocytic naevi. *Melanoma Res* 1996; 6: 25-30.
 17. Lu C, Kerbel RS. Cytokines, growth factors and the loss of negative growth controls in the progression of human cutaneous malignant melanoma. *Curr Opin Oncol* 1994; 6: 212-220.
 18. Moretti S, Pinzi C, Spallanzani A, et al. Immunohistochemical evidence of cytokine networks during progression of human melanocytic lesions. *Int J Cancer* 1999; 84: 160-168.
 19. Takahashi H, Saitoh K, Kishi H, Parsons PG. Immunohistochemical localisation of stem cell factor (SCF) with comparison of its receptor c-Kit proto-oncogene product (c-KIT) in melanocytic tumours. *Virchows Arch* 1995;427:283-288.
 20. Welker P, Schadendorf D, Artuc M, Grabbe J, Henz BM. Expression of SCF splice variants in human melanocytes and melanoma cell lines: potential prognostic implications. *Br J Cancer* 2000; 82: 1453-1458.
 21. Papadimitriou CA, Topp MS, Serve H, et al. Recombinant human stem cell factor does exert minor stimulation of growth in small cell lung cancer and melanoma cell lines. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 2371-2378.
 22. Salama S, Sircar K, Hewlett R. Kit expression in melanocytic lesions: An analysis of conventional nevi, Spitz and Reed's nevi, and melanoma. *Am J Dermatopathol* 1999; 21: 595. (Abstracts : Joint Meeting of ISD)
 23. Shin EY, Lee BH, Yang JH, et al. Up-regulation and co-expression of fibroblast growth factor receptors in human gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2000;126:519-528.
 24. Ropiquet F, Giri D, Kwabi-Addo B, Mansukhani A, Iltmann M. Increased expression of fibroblast growth factor 6 in human prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer. *Cancer Res* 2000;60:4245-4250.
 25. Shemirani B, Crowe DL. Head and neck squamous cell carcinoma lines produce biologically active angiogenic factors. *Oral Oncol* 2000; 36: 61-66.
 26. Alanko T, Rosenberg M, Saksela O. FGF expression allows nevus cells to survive in

- three-dimensional collagen gel under conditions that induce apoptosis in normal human melanocytes. *J Invest Dermatol* 1999; 113: 111-116.
27. Meier F, Nesbit M, Hsu MY, et al. Human melanoma progression in skin reconstructs : biological significance of bFGF. *Am J Pathol* 2000; 156: 193-200.
28. Ahmed NU, Ueda M, Ito A, Ohashi A, Funasaka Y, Ichihashi M. Expression of fibroblast growth factor receptors in naevus-cell naevus and malignant melanoma. *Melanoma Res* 1997; 7: 299-305.
29. Yaguchi H, Tsuboi R, Ueki R, Ogawa H. Immunohistochemical localization of basic fibroblast growth factor in skin diseases. *Acta Derm Venereol* 1993; 73: 81-83.
30. Birck A, Kirkin AF, Zeuthen J, Hou-Jensen K. Expression of basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor in primary and metastatic melanoma from the same patients. *Melanoma Res* 1999; 9: 375-381.
31. Xerri L, Battyani Z, Grob JJ, et al. Expression of FGF1 and FGFR1 in human melanoma tissues. *Melanoma Res* 1996; 6:223-230.
32. Wang Y, Becker D. Antisense targeting of basic fibroblast growth factor and fibroblast growth factor receptor-1 in human melanomas blocks intratumoral angiogenesis and tumor growth. *Nat Med* 1997; 3: 887-893.
33. Rofstad EK, Halsor EF. Vascular endothelial growth factor, interleukin 8, platelet-derived endothelial cell growth factor, and basic fibroblast growth factor promote angiogenesis and metastasis in human melanoma xenografts. *Cancer Res* 2000; 1:4932-4938.