

TÜMÖR KEMOTERAPİSİ

Kürşat Özer¹

Ali Belge²

Tumour Chemotherapy

Summary: *Surgery is the traditional modality and is one of capabilities most widely practiced in veterinary medical tumour treatment. But the uses of surgery and radiotherapy are limited because of dissemination and metastasis. Conversely, chemotherapy is ideal for disseminated cancers since the agents are transported in the blood. That is why, the treatment of tumors in animals by chemotherapy is becoming more common in veterinary medicine.*

In this article, the principles of chemotherapy, the design of chemotherapy protocols, the toxicities of chemotherapy, most common drugs in the use of veterinarians are mentioned.

Özet: *Cerrahi, veteriner hekimlikte tümör tedavisinde çok yaygın olarak uygulanan tedavi olanaklarından biri ve geleneksel bir tedavi modelidir. Ancak cerrahi ve radyoterapinin kullanımı, tümörlerin yayılması ve metastazları nedeniyle kısıtlanmaktadır. Aksine kemoterapi yaygın tümörler için ajanların kan yoluyla taşınmaları nedeniyle idealdir. Bu nedenle, veteriner hekimlikte hayvan tümörlerinin kemoterapi yoluyla sağaltımı daha yaygın hale gelmektedir.*

Bu makalede, kemoterapinin genel prensipleri, kombinasyon kemoterapi protokollerinin tasarlanması, kemoterapinin toksisiteleri, veteriner hekimlikte yaygın olarak kullanılan ilaçlar konu edilmektedir.

Giriş

Tümörlerde kemoterapi girişimleri 1865 yılında Lissauer'in potasarsenit'i (fowler solusyonu) kullanımı ile başlarsa da, modern şeklini Huggins ve Hodges'in prostat kanserlerinde östrojenlerin etkisini göstermesiyle almıştır. 1944 yılında nitrojen mustard'ın (azotu hardallar) lenfoma sağaltımında kullanılması ile kemoterapi alanında önemli bir adım atılmıştır (1,5,7,12,13).

Veteriner hekimlikte ise 1946'da köpek perianal adenoması ve iyi huylu prostatik hiperplazide östrojenlerin kullanılması, kemoterapiye başlangıç olarak kabul edilmektedir. Bunu köpek mast cell sarcoma'sının sağaltımında corticosteroidler'in uygulaması izlemiştir. Son 30 yıldan beri veteriner hekimlikte tümörlerin kemoterapisi üzerinde yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Günümüzde 100'e yakın ajan tümör kemoterapisinde kullanılmaktadır (6,8,10).

1:Araş.Gör.Dr., İstanbul Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı 34851, Avcılar İstanbul - TÜRKİYE

2:Araş.Gör.Dr., Y.Y.Ü. Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim 65080, Van - TÜRKİYE

Lokalize solid tümörlerin sağaltımı için cerrahi ve radyoterapi etkili metodlar olmasına karşın, neoplazmların yayılması ve metastaz yapmaları nedeniyle bu metodların etkinliği kısıtlanmaktadır. Tümör kemoterapisi, özellikle bu durumlarda uygundur (10,11).

Bu aşamada en önemli sorun tümör kemoterapisinin selektivitesidir. Hızlı gelişen normal doku hücreleri (kemik iliği, lenfoid sistem gibi) kemoterapinin letal etkilerine özellikle duyarlıdır. Kemoterapi düşünüldüğünde, bu durumun gözden ırak tutulmaması gerekir. Neoplastik oluşumların çoğu için tek başına kemoterapi, küratif bir tedbir olarak palyatif düşünülmelidir. Klinik çalışmalar küçük hayvan onkolojisinde tümör kemoterapisinin etkinliğini arttırmaya yönelmiştir (4,10,11).

FARMAKOKİNETİK

İlacın hedef hücrelere girişi, çeşitli faktörlere bağlıdır. İlaça ait intrinsik faktörler; iyonik şarj, yağda çözünürlük ve moleküler büyüklükten oluşur. Bu faktörler; absorpsiyon, hacim dağılımı, diffüzyon, protein bağlanma etkisi ve son olarak ekskresyonu etkileyebilir. İlacın yayılımı ilaç tedavisini önemli ölçüde etkiler. İlaç absorbe edildikten sonra serum proteinine ya da kan elemanlarına bağlanır. Daha sonra vasküler alan ile hücre içi gibi vücut kompartmanlarına girer (1,4,5,9).

Dokuya ait faktörlerin başında fizyolojik bariyerler gelmektedir. Fizyolojik bariyerlerden en önemli iki tanesi kan-beyin bariyeri ve testislerdir. Beyin kapiller endotelyumuna yerleşmiş olan kan beyin bariyeri önemlidir. Çünkü, kan-beyin bariyeri kemoterapötik ilaçların merkezi sinir sistemine girişini ve malignan tümör hücrelerinin öldürülmesini kısıtlar. Corticosteroidler, yağda çözünen nitrosürealar (BCNU ve CCNU) ve sınırlı ölçüde cytosine arabinoside gibi birkaç ilaç, kan-beyin bariyerinden geçebilir. Methotrexate, intrathecal verilme yoluyla merkezi sinir sistemine direkt enjekte edilebilen bir kaç ajandan birisidir. Tümörün vaskülarizasyonunun yeterli olmaması nedeniyle de ilaç bölgede çok az konsantrasyonda bulunabilir. Yine verilen ilacın metabolize olması da ayrı bir sorundur. Bazı ilaçlar uygulamadan önce inaktiftirler ve aktif hale gelebilmek için biyotransformasyona gereksinim gösterirler. Örneğin; cyclophosphamide aktif hale geçebilmek için karaciğerde metabolize olur. Bu nokta tedavide önemlidir. Pleural sıvıyı kontrol için kullanılan lokal uygulamaya cyclophosphamide uygun bir ilaç değildir. Çünkü, hepatic biyotransformasyona ihtiyaç gösterir (1,3,5,12).

Tedavi planı yapılırken ilaçların atılım yöntemlerinin düşünülmesi de önemli bir noktadır. Örneğin methotrexate en büyük miktarda böbrekler yoluyla atıldığından, azotemik hastalarda dozun azaltılması zorunluğudur. Çünkü, kemoterapi sırasında hücre yıkımı nükleik asid nefropati'sine neden olabilir. Adriamycine ve vincristine gibi ilaçlar safra salgısıyla atıldıklarından, karaciğer hastalığı bulunan bireylerde doz azaltılmalıdır. Çünkü, karaciğerde işlenip safra ile atılamayan bu ilaçlar ciddi myelosuppression ve ciddi neuropathie ortaya çıkarabilir. Hastanın sağaltımında ilaçlar arasındaki etkileşmenin de düşünülmesi gereklidir. Toksisitenin azaltılması ve etkinin artırılması açısından antineoplastik ilaçlar kombinasyonda kullanılabilir. Fakat sitostatik olmayan ilaçlar da

sitostatik ilaçların toksisite ve etkinliğini değiştirebilir. Örneğin; phenobarbital'in artırdığı hepatik mikrozomal enzimler cyclophosphamide'i aktive ederken, chloramphenicol mikrozomal enzimleri engeller. Nitrojen mustard ve deriveleri, yüksek derecede reaktifirler ve fizyolojik solüsyonlar içinde infüzyonla verilmesi sorun yaratır. Yine, antibiyotiklerce gastrointestinal floranın suprese edilmesi ile oral methotrexate'ın emiliminde bozukluklar ortaya çıkabilir. Methotrexate sulfonamidler ve aspirinle aynı biçimde serum albuminine bağlanarak taşınırlar. Bu nedenle beraber kullanılırsa serbest kalan methotrexate önemli toksisiteye neden olabilir. 6- Mercaptopurine, bir purin analogudur ve kuvvetli xantine oxidase inhibitörü olan allopurinol ile beraber kullanılırsa, şiddetli toksisiteye neden olabilir (1,2,3,5,11).

HÜCRE KİNETİĞİ

Son 20 yıl süresince hücre kinetiği modeliyle yoğun olarak çalışılmıştır. Malignant hücrenin proliferasyon fazlarının anlaşılması, muhtemel stratejilerin planlanmasında önemlidir. Kemoterapötik ajanların çoğu, gamma radyasyonu gibi letal etkilerini etkileyen ve bölünen hücrelerde gösterirler. İlaçlar hücre siklusunun fazlarındaki etkilerine göre sınıflandırılabilirler (2,3,4,5,10).

1) Hücre siklusuna spesifik olmayan ajanlar (CCNS): Hem bölen, hem de dinlenen hücreleri öldürürler ve şiddetli myelosuppression yaparlar. Küçük hayvanlarda nadiren kullanılırlar. Gamma radyasyon, alkilant (alkylating) ajanlar, azotlu hardallar (mechlorethamine) ve nitrosurealar bu gruptandır.

2) Hücre siklusuna spesifik ajanlar (CCPS): Spesifik bir fazda etkilidirler. Antimetabolit ve antimitotik ilaçlar bu gruptadır. Antimetabolitler çoğunlukla S (synthesi-sentez) fazında, antimitotikler ya da bitki alkaloidleri ise M (Mytose -mitoz) fazında etkindirler.

3) Hücre siklusuna spesifik olmayan ajanlar (CCPNS): Hücre siklusunun çeşitli fazında aktivite gösterirler. Alkilant'lar ve doxorubicin bu gruptadır.

İLAÇ DİRENCİ

Kemoterapide başarısızlık doğuran en önemli problemlerden birisi olan ilaç direncinin 2 temel sebebi vardır. Bunlar; doğal ve kazanılmış dirençtir. Doğal direnç, toksisite belirtileri görülmesine rağmen hiçbir objektif cevap alınmadığı durumlarda akla gelmektedir. Kazanılmış direnç ise, başlangıçtaki bir cevaptan sonra ilaç uygulamasının sürmesine karşın, hastalığın ilerlemeyi sürdürdüğü durumlarda akla gelmektedir. Kazanılmış direnç için olası faktörler şunlardır: (3,5,8,11)

1) Biyokimyasal mekanizmalar: Hücrelere ilaç taşınmasının azalması, değişik enzimatik olaylarla ilacın inhibe ettiği ürüne ihtiyacın azalması ve DNA tamirinin artması .

2)Hücre kinetiği: Uzun çiftlenme zamanlı DT (Doubling time) hücreler ve dinlenme fazındaki (G_0 , Gap) fazındaki hücreler dirençli olmaya meyillidirler.

3)Farmakokinetik : Kemoterapötik ajanlar, kanser hücrelerine ulaşamayabilir. Klasik bir örnek ; kan- beyin bariyeridir.

4) Çeşitli faktörler : Tedavinin uygun olmayan dönemi, suboptimal dozlar v.s. direnç oluşumuna önderlik edebilmektedir.

KOMBİNASYON KEMOTERAPİ

Genel olarak, şayet ajanların etki tarzı ve toksisitesi farklı ise sitostatik ajanların kombinasyonu aynı ajanların ardışık bir tarzda kullanımından daha etkilidir. Bazı ilaç kombinasyonları ise antagonistik etki gösterirler. Örneğin, methotrexate dan önce verilen L-asparaginase, methotrexate ın etkinliğini azaltabilir. L- asparaginase DNA sentezini bozar, methotrexate'ın hücre zarından transportunu önler ve duyarlılığını azaltır (3,6,8,11,13).

G_0 fazındaki (dinlenen) hücreler kemoterapinin sitostatik etkilerine çok dirençlidir. Kombinasyon kemoterapi protokolleri, içindeki ilaçlar hücre siklusunun farklı fazlarında etkili olacak şekilde düzenlenmektedir. Örneğin cyclophosphamide G_1 ve G_2 fazlarında, methotrexate S fazında çok etkilidir. Yine vincristine mitozdaki hücreleri (M fazı) bloke etmektedir. Bu ilacın kombinasyonu, multiple kemoterapi protokollerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Kombinasyon ilaç protokollerinin planlanmasında 2 özellik esas alınmaktadır. Birincisi, biyokimyasal ya da hücre kinetiği yaklaşımıdır. Yeni ilaçların additif ya da benzer toksik etkilere sahip olması ve farklı mekanizmalarla etkili olması arzulanır. İkinci yaklaşımda ise, deneyimler esas alınır. Yani, bazı neoplastik hastalıkların çeşitli ilaçlara duyarlılığı ve onların kombine kullanıldıklarında etkilerinin arttığı saptanmış olması dikkate alınmaktadır (3,10,11,12).

ADJUVANT KEMOTERAPİ

Pekçok solid tümör teşhis anında sistemik hastalık olarak düşünülmelidir. İlk anda bunlar arasında osteosarcoma, malignant melanoma, malignant mast cell sarcoma ve bazı hastalarda meme kanserleri sayılabilir. Adjuvant kemoterapi, orijinal tümörden halihazırda metastaz yapmış hücrelerin öldürülmesine yöneliktir (2,3,7,13).

Tümör kitlesi radyasyon ya da cerrahi yoluyla küçültüldüğü takdirde, adjuvant kemoterapinin etkinliği artacaktır. Bu durum şu teorilerle izah edilmektedir:

1)Tümör kitlesinin küçültülmesi hücreleri daha çok üremeye sevkedecektir. Böylece, bu hücreler kemoterapiye daha duyarlı olacaktır.

2) Daha küçük tümörler anatomik ilişkileri nedeniyle (örneğin; daha fazla kan sağlayabilme) kimyasal ajanlarla daha fazla karşılaşacak ve daha çok etkilenebilecektir.

TOKSİSİTELER

Kemoterapötik ajanların tümör hücrelerinin yanısıra hızlı üreyen normal doku hücrelerini de öldürmesi, çeşitli toksisitelere neden olmaktadır. Çok yaygın karşılaşılan toksisiteler; hafif alopecia, anorexia, vomitus ve diarrhea'dır. Hayati tehdit eden toksisiteler ise; kemik iliği depresyonu, gastrointestinal ülserasyon, kardiyopati ve pulmoner fibrozis'ten oluşmaktadır (1,2,4,5,10,12).

Bu etkileri bertaraf etmek için çoğu kemoterapi protokollerinde kemik iliğinin dinlenmesi ve immunolojik iyileşmeye izin verilmesi zorunluluğu vardır. Bu amaçla ilaçlar çevrimli (siklik) ve aralıklı olarak verilmektedir (4,5,13).

VETERİNER HEKİMLİKTE YAYGIN OLARAK KULLANILAN
ANTİNEOPLASTİK İLAÇLARIN (GRUPLARA GÖRE) BAZILARI
(3,4,8,10)

1) ALKİLANTLAR (ALKYLATING AGENTS):

- a) Cyclophosphamide
- b) Chlorambucil
- c) Melphalan
- d) Busulfan
- e) Thiopeta

2) ANTİMETABOLİTLER:

- a) Methotrexate
- b) 6-Mercaptopurine
- c) 5-Fluorouracil
- d) 6-Thioguanine
- e) Cytosine arabinoside

3) ANTİBİYOTİKLER:

- a) Doxorubicin (Adriamycine)
- b) Bleomycine
- c) Duanorubicine

4) BİTKİ ALKALOİDLERİ:

- a) Vincristine
- b) Vinblastine

5) ÇEŞİTLİ AJANLAR:

- a) L-asparaginase
- b) İmidazole
- c) Hydroxyurea
- d) Mitotane (O,P-DDD)

6) HORMONLAR:

- a) Corticosteroidler
- b) Progesteronlar
- c) Östrojenler
- d) Antiöstrojenler
- e) Androjenler

KAYNAKLAR

1. Berk, A.Ö. (1986): *Onkolojide Genel İlkeler -Tedavi Olanakları*.
GATA Basımevi, Ankara s: 142-181.

3. Couto,C.G. (1986): *Principles of chemotherapy: Proceedings of the 10 th Annual Kal Kan Symposium For the Treatment of Small Animal Diseases.* p 29-36.
4. Couto,C.G. (1986): *Toxicity of Anticancer Chemotherapy : Proceedings of the 10 th Annual Kal Kan Symposium For the Treatment of Small Animal Diseases* p 37-46.
5. Dökmeci, İ. (1985): *Farmakoloji. Sermet Matbaası, Vize-Kırklareli,* s: 871-892.
6. Gorbon,B. (1977): *Kanserde Klinik Kemoterapi.* Nazım Terzioğlu Matematik Araştırma Enstitüsü Baskı Atölyesi, İstanbul s.3-67.
7. Gorbon,T.N. (1986): *Oncology.* Churchill Livingstone. Newyork, Edinburg, London, Melbourne, p. 121-168.
- 8-Hess,P.W., Mc Ewen,E.G.,Phil,A.J.(1976): *Chemotherapy of the Canine and Feline Tumors.* J.A.A.H.A. 12 (3), 350-358.
9. Kayaalp, S.O. (1987): *Tıbbi Farmakoloji.* Cilt:1, 4. Baskı. Toracan ve Ulucan Mat. Ankara s.954-1002.10. Mc Ewen, E.G. (1987): *Cancer chemotherapy: Current Veterinary Therapy.*P. 423-426.
11. Madewell, B.R. (1984): *Chemotherapy of Neoplastik Diseases: Clinical Oncology: Refresher course for Veterinarians Proceedings.* No:69. p. 193-212.
12. Sipahioğlu, H.(1981): *An Onkoloji-Medikal Onkolojide Tedavi Prensipleri ve Protokoller.* Öztekin Matb. Ankara s. 46-57.
13. Theilen,G.H. (1987): *Veterinary Cancer Medicine . Second ed.* Philadelphia. p, 157-183.