



# KANSER TEDAVİLERİ YAN ETKİ YÖNETİMİ

## Editörler

Prof. Dr. Zekiye Hasbek

Prof. Dr. Hilmi Ataseven

SIVAS 2024



## SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

Kanser Tedavileri Yan Etki Yönetimi

### ISBN

978-625-6497-29-0

### Yayın Yönetmeni

Prof. Dr. Alim Yıldız

### Editörler

Prof. Dr. Zekiye Hasbek

Prof. Dr. Hilmi Ataseven

### Baskı

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlük Matbaa

Sertifika No: 40954

### Dağıtım

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi

Sivas / 2024

## SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ YAYINLARI No: 292

21/08/2023 Tarih ve 23 Numaralı Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Yayın Kurulu Kararı ile 13/09/2023 Tarih ve 30 Toplantı Sayılı Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Yönetim Kurulu Kararına istinaden basımı uygun görülmüştür.

### İNCELEME KOMİSYONU:

Prof. Dr. Ahmet Altun

Prof. Dr. Seyhan Karaçavuş

Doç. Dr. Mustafa Asım Gedikli

Sivas Cumhuriyet Üniv. Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri / SIVAS

Sağlık Bilimleri Üniv. Kayseri Şehir Sağlık Uyg. ve Araş. Merk. / KAYSERİ

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri / SIVAS

## İÇİNDEKİLER

### BÖLÜM-1

Kemoterapi Yan Etkileri Yönetimi

*Doç. Dr. Celal Alandağ* ..... 9

### BÖLÜM-2

İmmünoterapilerin Yan Etki Yönetimi

*Dr. Öğrt. Üyesi Mahmut Uçar* ..... 29

### BÖLÜM-3

Kanserde Hedefe Yönelik Tedavi Yan Etkileri Yönetimi

*Dr. Öğrt. Üyesi Mukaddes Yılmaz* ..... 53

### BÖLÜM-4

Radyoterapinin Yan Etki Yönetimi

*Doç. Dr. Eda Erdiş* ..... 143

### BÖLÜM-5

Kanserde Kök Hücre Tedavisi Yan Etkileri Yönetimi

*Doç. Dr. Hatice Terzi* ..... 179

### BÖLÜM-6

Radyoaktif İyot Tedavi Yan Etkileri Yönetimi

*Prof. Dr. Zekiye Hasbek* ..... 203

### BÖLÜM-7

Lutesyum Tedavileri Yan Etki Yönetimi

*Dr. Öğrt. Üyesi Özge Ulaş Babacan* ..... 215

### BÖLÜM-8

Karaciğer Tümörlerinde Y-90 Mikroküre Tedavisi Yan Etki Yönetimi

*Dr. Öğrt. Üyesi Özge Ulaş Babacan* ..... 229



# TAKDİM

Kanser tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de en büyük sağlık sorunlarından biridir. Kanserle m¼cadele 1900'l¼ yıllardan bu yana s¼rmekte olup, tüm dünyada bu konuda yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Bizim de üniversitemizde bu konudaki çok sayıda araştırmaya alt yapı desteklerimiz devam etmektedir. Üniversitemiz bünyesinde kurulan Kanser Çalışmaları Uygulama ve Araştırma Merkezimiz (KANAM) kanserle ilgili bilimsel araştırmalara katkı sağlamakta ve 2023 yılında 4. kez gerçekleştirdiği "Uluslararası Kanser Günleri" ve diğer bilimsel toplantılarla kanser konusundaki bilimsel faaliyetlere önc¼lük etmektedir.

KANAM, bilimsel araştırma faaliyetleri ve toplantıların yanı sıra lisans ve lisans¼st¼ öğrencilerimiz ile öğretim elemanlarımızın akademik yayın ve araştırmalar yapmalarında önc¼ bir rol üstlenmiş ve takdimini yaptığımız bu kitaptan önce " Her Yön¼yle KANSER", "Mide Kanseri Genel Bilgiler", "Mide Kanseri Tanı ve Tedavi" ve "Mide Kanseri Multidisipliner Bakış" adında 4 kitap yayınına gerçekleştirmiştir. Bu kitapta ise kanser tedavilerindeki en büyük sorunlardan biri olan yan etkilerle m¼cadele multidisipliner bir yaklaşımla ele alınmıştır. Kanser tedavisi ile ilgilenen hekimlerimize büyük katkısı olacağına inandığımız bu kitabın tıbbi bilimsel yayınlar içerisine kazandırılmasında emeği olan, başta Prof. Dr. Hilmi Ataseven ve Prof. Dr. Zekiye Hasbek olmak üzere tüm öğretim üyelerine teşekkür ediyorum.

**Prof. Dr. Alim Yıldız**

Rektör



# ÖN SÖZ

Kanser, günümüzde ne yazık ki hala insan hayatını tehdit eden, gittikçe yaygınlığı artan, hem hasta hem hasta yakınlarının yaşamına etkileri olan, mortalite ve morbidite bakımından tüm dünyadaki önemli hastalıkların başında gelmektedir. Yaygınlığının bu kadar artmasına rağmen kanser tedavileri için de çok yaygın araştırmalar yapılmakta ve etkinliği bilinen çok sayıda kemoterapi ve radyoterapi uygulamalarının yanı sıra yeni nesil hedefe yönelik ilaçların bulunması da kanser tedavisinin gücünü artırmada büyük umutlar vadetmektedir.

Kanser tedavileri çoğu zaman yan etkilerinin fazlaca olduğu, hekimler için hem kanseri tedavi ederken hem de bu yan etkilerle de baş etmeyi gerektiren uzun bir süreci kapsar. Özellikle Tıp Eğitimi ve Tıpta Uzmanlık Eğitimleri sırasında kanser tedavilerine karşı gelişen yan etkilerin ve bunların yönetiminin öğretilmesi, hekimlik meslekleri sırasında da büyük destek sağlamaktadır. Bu amaçla, hazırlanmış olan bu kitabın kanser hastasına yaklaşımda önemli katkıları olacağını düşünmekteyiz.

Başta bu kitabın hazırlanmasında emeği geçen hocalarım olmak üzere, kanserle mücadeleye destek veren tüm bilim insanlarına ayrıca kitabımızın basılmasında desteklerini esirgemeyen Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Rektörü Prof. Dr. Alim Yıldız'a teşekkür ediyoruz.

## **Editörler**

**Prof. Dr. Zekiye Hasbek**

**Prof. Dr. Hilmi Ataseven**







## Kemoterapi Yan Etkileri Yönetimi

**Doç. Dr. Celal Alandağ**

Sivas Özel Medicana Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, ORCID ID: 0000-0002-2589-8174

### ÖZET

*Kemoterapi (KT), kimyasal ajanlarla yapılan kanser tedavisine verilen isimdir. Sırası ile alkilleyici ajanlar, antimetabolitler, antitümör kemoterapötikler kullanıma girmiştir. Daha sonra kemoterapi olarak değerlendirilmeyen hormonal ajanlar, tirozin kinaz inhibitörleri, immünoterapi onkoloji pratiğine girmiştir. Yeni ajanlar ve tedavi yöntemleri çıkmasına rağmen KT halen onkolojik tedavinin ana bileşenidir. Kemoterapi ajanlarının ortak ve bazılarının kendine has yan etkileri vardır. Aynı sınıftan olan ilaçlar genelde ortak yan etkiye sahiptir. Fakat platin grubu KT ajanlarından cisplatin ciddi nefrotoksikite yaparken, karboplatinde bu risk düşüktür ama karboplatinin trombositopeni yapıcı etkisi daha fazladır. KT ajanları verilirken hastaların ek hastalıkları, performans skoru, kombine edilen ajanların uyumluluğu gibi faktörler göz önüne alınmalıdır.*

**Anahtar Kelimeler:** Kemoterapi, yan etki, hasta seçimi

### ABSTRACT

*Chemotherapy (CT) is the name given to cancer treatment with chemical agents. Alkylating agents, antimetabolites, antitumor chemotherapeutics came into use, respectively. Hormonal agents, tyrosine kinase inhibitors, and immunotherapy which were not considered as chemotherapy, entered the practice of oncology. Despite the emergence of new agents and treatment methods, CT is still the main component of oncological treatment. Chemotherapy agents have common and some unique side effects. Drugs in the same class often have common side effects. However, for example, cisplatin, one of the platinum group CT agents, causes severe nephrotoxicity, while this risk is low in carboplatin, but carboplatin has a greater thrombocytopenic effect. Factors such as comorbidities, performance score, and compatibility of combined agents should be considered when administering KT agents.*

**Keywords:** Chemotherapy, side effects, patient selection

### **Kanser Kemoterapisi Tarihi**

Kemoterapi (KT) “chemo” ve “therapy” terimlerinin birleşiminden oluşmaktadır. Yani kimyasal ajanların tedavide kullanılması demektir. Bu terim ilk kez Alman bilim adamı Paul Ehrlich tarafından 1900’lerin başında kullanılmaya başlanmıştır. Önce bazı enfeksiyonların tedavisinde kimyasal ajanlar denenmiştir. İkinci Dünya Savaşı sırasında İtalya’da Bari Harbor şehrinde mustard gazı içeren bir deponun bombalanması sonucu o bölgede yaşayan insanlarda kemik iliği depresyonu ve ciddi lenfopeni gelişmiştir. Lenfoma tedavisinde kimyasal ajanların kullanılma fikri bundan sonra oluşmuştur. Nitrojen mustard geliştirilmiş ve ilk kez 1946 yılında non-hodgkin lenfomaya bağlı solunum yolu obstrüksiyonunda kullanılmıştır ve başarılı sonuç elde edilmiştir. Daha sonra DNA’ya alkil grubu aktararak kanser hücresi ölümüne neden olan yani alkilleyici ajanlardan klorambusil ve siklofosamid geliştirilmiştir. İkinci Dünya Savaşı sırasında kemik iliğinde kan üretimi için folik asitin çok önemli olduğu keşfedilmiş ve folik asit antagonisti olan Metotreksat geliştirilmiştir. Metotreksat çocuklardaki lösemilerde denenmiş ve bazı başarılı sonuçlar alınmıştır. Yine ikinci Dünya Savaşı sırasında yara yeri enfeksiyonları ile baş edebilmek için çok sayıda antibiyotik çalışması yapılmıştır. Bazı antibiyotiklerin antikanser etkileri olduğu gözlenmiştir. Aktinomisin-D ilk kez kullanılan antitümör antibiyotik olmuştur. Daha sonra DNA sentezinde gerekli olan metabolitlerin kanser tedavisinde kullanılabileceği keşfedilmiştir. Metabolitlerin benzerlerini üretip, bu metabolitlerin DNA’ya hasar vermesi ve kanser hücresinin öldürülmesi fikri oluşmuş ve peş peşe antimetabolit ajan olan 6-Tioguanin, 6-Merkaptopürin ve 5-Florourasil keşfedilmiştir. İlk üretilen KT ajanlarının tamamı hematolojik malignitelerin tedavilerine yönelik olmuştur. Solid malignitelerde ise ilk kullanılan ajan hepatosellüler kanser tedavisinde 5-florourasildir. Hepatosellüler kanserde günümüzde kullanmasak da kolorektal kanser tedavisinde 5-florourasil halen en yaygın kullanılan ajandır. Hematolojik malignitelerde KT ajanları ile aynı dönemde keşfedilen kortikosteroidler de kullanılmış fakat asıl kırılma vinka alkaloidlerinin (Vinkristin ve Vinblastin) ve dakarbazinin keşfi ile olmuştur. 1972 yılında ilk kez KT ajanlarının kombinasyonlarının tek ajandan üstün olduğu gösterilmiş ve ilk kombine edilen ajanlar lösemili çocuklara yönelik vinkristin, metotreksat, 6-merkaptopürin ve prednisolon olmuştur. Kombinasyon tedavilerde çok farklı ilaçların kombinasyonları denenmiş standart tedaviler zaman içinde oturmuştur.

1980’li yıllarda taksanlar keşfedilmiş ve taksanların rutin pratiğe girmesi 1990’ların sonunu bulmuştur. 2005 yılında tirozin kinaz inhibitörlerinin keşfinden sonra onkolojide devrim niteliğinde gelişmeler olmuştur. Diğer bir tedavi yöntemi olan immünoterapi, 2011 yılında CTLA-4 ve 2014 yılında PD-1

inhibitörleri kullanıma girmesi ile, onkolojide yeni bir çığır açmıştır. Yeni tedavilerin kullanıma girmesine rağmen halen KT ajanları kanser tedavisinin vazgeçilmez bir parçasını oluşturmaya devam etmektedir (1).

### Kemoterapi ajanlarının sınıflandırılması

Kemoterapi ajanlarının farklı yazarlar tarafından değişik sınıflandırmaları yapılabilmektedir. Tablo 1'de KT ajanlarının listesi verilmiştir. Aşağıda onkoloji pratiğinde sık kullanılan bazı KT ajanlarının önemli özellikleri anlatılmıştır.

**Tablo 1.** Kemoterapi ajanlarının sınıflandırılması (2).

Alkilleyiciler	Antimetabolitler	Alkaloidler	Antibiyotikler	Topoizomerez inhibitörleri
Sisplatin	5-Florourasil			
Karboplatin	Gemsitabin	Vinkristin	Doksorubisin	
Siklofosamid	Metotreksat	Vinblastin	Epirubisin	
İfosamid	Hidroksiüre	Vinorelbin	Deaunorubisin	İritotekan
Prokarbazin	Floksirüridin	Vindesin	İdarubisin	Topotekan
Karmustin	6-Tioguanin	Etoposid	Bleomisin	
Lomustin	6-Merkaptopürin	Teniposid	Mitomisin-C	
Melfelan	Fludarabin	Dosetaksel	Mitoksantron	
Busulfan	Pentostatin	Paklitaksel		
Dakarbazin				

### Alkilleyiciler

DNA ve RNA'ya alkil grubu ( $C_nH_{2n+1}$ ) transfer ederek işlevsiz hale getiren ajanlardır. DNA ve RNA'nın 7. pozisyonundaki guanin en sık alkilenen bölgelerdir. Alkil ajanlar DNA zincirleri arasında çapraz bağlar oluşturmasıyla hücreyi apoptoza götürmektedir. Alkilleyiciler, mutajen ve karsinojenlerdir. Yani kendisi sekonder kanser oluşumuna neden olabilmektedir. Faz spesifik olmayıp, mitozun tüm fazlarına (G1, S, G2, M) etki ederek hücreyi öldürebilmektedir. Alkilleyici ajanlar aşağıdaki gibi gruplandırılmıştır. Bazı sık kullanılan alkilleyici ajanlar ile ilgili açıklamalar aşağıda yapılmıştır.

- Nitrojen mustard deriveleri: Siklofosamid, İfosamid, Klorambusil, Melfelan, Mekloretoamin
- Nitrozürelere: Karmustin, Lomustin, Streptozosin
- Triazenler: Dakarbazin, Temozolamid
- Alkil sulfanlar: Busulfan
- Etilenaminler: Tiotepa

### **Siklofosfamid**

Onkolojide en sık kullanılan alkilleyici ajanlardandır. Özellikle meme kanserinde kullanılmaktadır. Ön ilaçtır (prodrug), karaciğerde aktive olmaktadır. En önemli yan etkileri bulantı, kusma, kemik iliği supresyonu, infertilite, uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) sendromu, pulmoner fibrozis, sekonder kanser oluşumu (lösemi), yüksek dozda verildiğinde kardiotosisite, hemorajik sistittir (ifosfamide göre çok daha nadir). Uzun süreli yüksek doz siklofosfamid (total doz 60 gr üstünde) uygulandığında hemorajik sistit gelişme riski artmaktadır. Fakat kanser tedavisinde genellikle bu dozlara çıkılmadığı için siklofosfamid ile mesna rutin kullanılmamaktadır. Uzun süreli siklofosfamid myastenia gravis gibi sürekli immünsupresyon gerektiren hastalıklarda kullanılmaktadır.

### **İfosfamid**

Sarkomların tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Böbrek yetmezliğine neden olabileceği gibi, böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanıldığında ciddi nörotoksisite yapabilmektedir. Santral sinir sistemi yan etkileri ön plandadır. Halüsilasyon, konfüzyon, kulak çınlaması yapabilmektedir. Metilen mavisi ve tiamin yan etkilerin tedavisinde kullanılmaktadır. Hemorajik sistite en sık neden olan ajandır. Metaboliti olan akrelele hemorajik sistite neden olan aktif metabolitidir. Hemorajik sistit hafif hematüri ve mesane irritasyonundan, mortal seyredabilen hematüriye kadar geniş bir spektrumda seyredilmektedir. Hemorajik sistit gelişmesini engellemek için ifosfamid verilen hastalarda birlikte mesna verilmesi gerekmektedir. Mesna dozu ifosfamid dozu kadar verilmelidir. İfosfamid içeren solüsyona katılabilir veya ifosfamid infüzyonu sırasında ayrıca bir mayii içinde verilebilir. Hemorajik sistit geliştikten sonra ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Enfeksiyonun ekarte edilmesi için idrar kültürü alınmalıdır. Hemorajik sistit tedavisinde hidrasyon ve analjezi sağlanmalı, mesane spazmlarını engellemek için antikolinergik tedavi verilmelidir. Daha ciddi kanamalarda mesane perforasyon riski göz önünde bulundurulmalıdır. Mesane sondası ile irrigasyon, elektrokoter veya lazer ile koagülasyon ile kanama durdurulmaktadır (3). İfosfamidin diğer yan etkileri kemik iliği supresyonu ve infertilitedir. Hem ifosfamid hemde siklofosfamid, kumadin'in antikoagülan etkisini artırabilir, kumadin kullanan hastalarda protrombin zamanının yakın takibi gerekmektedir (4).

### **Nitrozürelere**

Karmustin ve Lomustin santral sinir sistemi tümörlerinde kullanılmaktadır. Beyine geçişi çok iyidir. Streptozosin, pankreas adacık hücreli tümörlerinde kullanılmaktadır. Streptozosin nefrotoksiktir. Böbrek yetmezliği olan

hastalarda doz ayarlaması yapılmalıdır. Kemik iliği supresyonu en önemli yan etkisidir.

### **Temozolamid**

Oral olarak kullanılan ve ön ilaç olan KT ajanıdır. Beyin tümörlerinde aktif olarak kullanılmaktadır. Malign melanom'da kullanımı devam etse de malign melanom'da artık asıl tedavi seçeneği immünoterapi ve BRAF inhibitörleri olmuştur. Kemik iliği supresyonu, bulantı, kusma, ataksi, karaciğer fonksiyon bozukluğu yapabilmektedir. Temozolamid ayrıca fotosensivite ilişkili cilt lezyonlarına neden olabilmektedir. Temozolamid'in lenfopeni yapıcı etkisi diğer KT ilaçlarından daha fazladır. Lenfopeni ise Pneumocystis Carinii Pnömonisine (PCP) riskini arttırmaktadır. Lenfopeni gelişen hastalarda PCP gelişmesini engellemek için trimetoprim-sulfometaksazol (TMP-SMX) 200/40 mg/gün primer profilaksi yapılmaktadır. PCP gelişen hastalarda ise temozolamid kesilip, TMP-SMX 200/40 mg, 3x1/gün tedavisi verilmektedir.

### **Sisplatin**

Onkolojide en sık kullanılan ajanlardan birisidir. Özellikle akciğer, over, mesane, mide kanserinde sıklıkla kullanılmaktadır. Nefrotoksisite, kullanımını en çok kısıtlayan yan etkisidir. Glomerüler filtrasyon hızı 30 ml/dk'nun altına düşünce kullanılmamalıdır. Nefrotoksisiteyi azaltmak için amifostin etkili olmaktadır fakat pratikte amifostine ulaşım zor olduğundan pek kullanılmamaktadır. Sisplatin nefrotoksisitesi gelişen hastalarda tedavide hidrasyon, bikarbonat tedavisi ile idrar alkalizasyonu yapılmaktadır. Ayrıca hasta başka nefrotoksik ilaçlar kullanıyorsa onlar da kesilmelidir. Sisplatin hipokalemi ve hipomagnezemi yapabilmektedir. Tedavi sırasında elektrolit imbalansı açısından takip edilmesi gerekmektedir. Genellikle tedaviye başladıktan 10 gün sonra tam kan sayımı, böbrek fonksiyonları, elektrolitler kontrol edilmektedir. Ayrıca her kür öncesinde sayılan kan değerleri kontrol edilmektedir. Sisplatin ototoksik ve nörotoksiktir. Ototoksisite kalıcı olabildiği için ototoksisite gelişirse sisplatin kalıcı olarak kesilmelidir. Nöropati yan etkisi vinkristin nöropatisine benzer şekilde periferik tarzdadır, alt ekstremiteler daha fazla tutulmaktadır, motor tutulum sık görülmemektedir. El ve ayaklarda hafif uyuşma şeklinde ise tedaviye gabapentin veya pregabalın ekleyerek sisplatin tedavisine devam edilebilmektedir. Fakat şiddetli nöropatik semptomlar varsa sisplatin kalıcı olarak kesilmektedir. Pratikte şiddetli sisplatin nörotoksisitesi çok nadir görülmektedir. Sisplatin yüksek emotejen riski olan (şiddetli bulantı kusma) bir ilaçtır. Sisplatin başlanan hastalarda mutlaka bulantı gelişmeden önce antiemetik tedavi ile profikalsi yapılmalıdır. Aşağıda bulantı profilaksisinin nasıl yapıldığı anla-

tılmıştır. Sisplatin ayrıca ağızda metalik tat bırakabilmektedir, bu durum hastanın bulantı semptomunu arttırmaktadır. Sisplatin kemik iliği supresyonu yapabilmektedir fakat bu yan etkisi çok güçlü değildir. İlaç ilişkili uygunsuz antidiüretik (ADH) sendromunun en önemli etkenlerinden biri sisplatinidir. Uygunsuz ADH sendromunda ciddi hiponatremi görülmektedir. Plazma sodyum değeri 125 mEq/L'nin altına düştüğünde şuur kaybına neden olabilmektedir, 125-135 mEq/L arasındaki değerlerde hastalarda halsizlik ve baş ağrısı görülmektedir. Uygunsuz ADH sendromu paraneoplastik sendrom (tümörden salınan hormon ve sitokinler yolu ile) olarak da görülebildiği için sisplatin ilişkili uygunsuz ADH sendromunun ayrıntı tanısında akılda tutulmalıdır. Uygunsuz ADH sendromu'nda övolemik hiponatremi görülmektedir. Hafif klinik varlığında su kısıtlamak yeterli iken plazma sodyum düzeyi 125 mEq/L altına düştüğünde sisplatin kesilmelidir ve vazopressin reseptörü spesifik inhibitörleri (Tolvaptan) kullanılmaktadır (5).

### **Karboplatin**

Over kanserinde daha fazla tercih edilmektedir. Over dışında ise sisplatin'in nefrotoksisitesinden kaçınmak gerektiği zamanlarda sisplatin yerine tercih edilmektedir. Nefrotoksisitesi azdır fakat trombositopeni etkisi sisplatininden fazladır. Diğer KT ajanlarından farklı olarak dozu hesaplanırken mg/kg olarak değil "area under curve" (AUC) olarak hesaplanmaktadır. İnternette AUC hesaplanması için birkaç farklı dijital araç bulunmaktadır. Hastanın yaşı, cinsiyeti, vücut ağırlığı ve kreatinin değerleri girilerek hesaplanmaktadır.

### **Okzaliplatin**

En sık kolorektal kanserlerde kullanılmaktadır. Ayrıca mide, pankreas, safra yolu kanserlerinde de kullanılmaktadır. En önemli yan etkisi el ve ayaklarda akut dizestezi yapmasıdır. Hastalar soğukta artan uyuşma tarzında bir his tarif etmektedir. Okzaliplatin kullanımını en çok kısıtlayan yan etki nöropatidir. Nöropati çoğunlukla kalıcı olsa da bazen yıllar içinde yavaşça geçebilmektedir. Okzaliplatin uygulanması sırasında veya uygulandıktan birkaç saat sonra gelişen nöropatiye akut nöropati denilmektedir. İntravenöz kalsiyum glukonat (100 cc SF içinde 1 ampul, 15 dakikada, intravenöz infüzyon) akut nöropatide kullanılmaktadır. Kronik nöropati ise daha sonraları gelişmektedir ve gabapentin, pregabalin gibi ilaçlar tedavisinde kullanılsa da pratikte bu ilaçların kronik nöropati tedavisinde etkinliğinin düşük olduğu görülmektedir. Bulantı, kusma, ishal, kabızlık, myelosupresyon, karcinogen fonksiyon testleri (KCFT) bozukluğu diğer sık görülen yan etkileridir. Özellikle KCFT bozukluğunda doz ayarlaması yapılmalıdır.

### **Antimetabolitler**

Mitozu S fazında durdurmaktadırlar. Sentez için gerekli olan molekülleri taklit ederek DNA ve RNA'ya eklenerek onları işlevsizleştirmektedirler. Bazıları da DNA sentezinde önemli olan enzimleri direk inhibe ederek etki göstermektedir. Aşağıda antimetabolit ilaçlar sıralanmıştır. Bazı sık kullanılan antimetabolitler hakkında daha detaylı bilgiler verilmiştir.

- Pürin analogları: Metotreksat, Pemetrekset
- Floropirimidinler: 5-Florourasil, Kapesitabin
- Pirimidin analogları: Fludarabin, Kladrinin, Klofarabin
- Tiopürinler: 6-Merkaptopürin, 6-Tioguanin
- Gemsitabin, Sitarabin, Azasitidin, Desitabin

### **Gemsitabin**

Deoksisitidin analogudur, ön ilaçtır, aktive olması için deoksisitidin kinaz enzimine ihtiyaç duymaktadır. Kemik iliği supresyonu, bulantı, kusma, lökopeni, trombositopeni gibi spesifik olmayan yan etkilerinin yanında, flu-like sendrom, hemolitik üremik sendrom ve interstisyel pnömoni gibi gemsitabine spesifik yan etkilere de neden olabilmektedir. İlaç kesilmesine neden olan en önemli yan etkisi akciğer interstisyel pnömonidir. Yeni gelişen öksürük ve dispne varlığında akla getirilmelidir.

### **5-Florourasil (5-FU)**

Primidin analogudur. İki farklı mekanizma ile antikanser etkinlik göstermektedir. Timidilat sentetaz enzimini inhibe ederek DNA sentezini bloke etmektedir. Ayrıca metaboliti olan FdUTP DNA yapısını bozarak etki etmektedir. Metabolizması dihidroprimidin dehidrogenaz enzimi (DHPD) sayesinde olmaktadır. DHPD tüm dokularda bulunduğu için karaciğer fonksiyon bozukluğunda 5-FU doz kısıtlamasına gerek yoktur. DHPD enziminin genetik olarak eksikliği olan insanlarda 5-FU ilişkili ciddi kemik iliği supresyonu, mukozit, diyare, blefarit, daktrosistit, akut ve kronik konjonktivit, nörotoksite, kolestatik sarılık gibi yan etkileri görülebilmektedir. Ciddi yan etki varlığında DHPD eksikliği akla getirilmeli ve test yapılmalıdır. DHPD eksikliği ciddi düzeyde ise 5-FU verilmemelidir. Hafif düzeyde eksiklik var ise doz azaltılmalıdır. Folinik asit ve lökoverin folik asitin aktif formlarıdır. Folinik asitin 5-FU ile kullanılmasının nedeni 5-FU'nun etkinliğini arttırmak içindir (metotreksat ile kullanılmasının nedeni ise metotreksat toksisitesini azaltmaktır). Fakat folinik asit 5-FU'nun yan etkisini de arttırabilmektedir. 5-FU yan etkisi gelişen hastalarda folinik asit doz azaltımı ve tamamen kesilmesi tıbbi onkologların başvurduğu bir yöntemdir.

**Kapesitabin**

Oral kullanılmaktadır, ön ilaçtır ve karaciğerde ve tümör dokusunda iki ayrı metabolizmaya uğrayarak 5-FU'ya dönüşmektedir. İshal, el-ayak sendromu, mukozit yapabilmektedir. El-ayak sendromunda, eller ve ayaklarda çatlama, soyulma, renk değişiklikleri (genelde kararma) ve ağrı olmaktadır. Ciddi olgularda ellerde, ayaklarda, deri ve kaslarda nekroz olabilmektedir. Hafif olgularda hastalara el ve ayaklarını travmadan koruması, kimyasal ajanlara temastan kaçınılması, nemlendirici ajanlar kullanması tavsiye edilmektedir. Ciddi olgularda kapesitabin kalıcı olarak kesilmektedir. El ayak sendromu ile birlikte yara yeri enfeksiyonu varsa antibiyotik ile (genellikle amoksisilin-klavulanat veya siprofloksasin yeterli olmaktadır) tedavi edilmektedir. İlaç kesildikten sonra genellikle hızlı bir iyileşme görülmektedir. Kapesitabin kumadin ve fenitoinin metabolizmasını azalttığı için bu ilaçların toksisitesini arttırabilmektedir.

**Metotreksat**

Dihidrofolat redüktazı bloke etmektedir. Folat metabolizmasını bozarak dolaylı yoldan pürin ve pirimidin sentezini bloke etmektedir. Vücut sıvılarından üçüncü boşluğa dağılımı çok yüksektir. Üçüncü boşlukta birikmesi özellikle effüzyonu olanlarda uzun süre vücutta meottreksat birikmesine neden olmaktadır. Metotreksat böbrekten atılır, böbrek yetmezliğinde doz ayarlanması gerekmektedir, böbrekten atılan diğer ilaçlar atılımını değiştirebilmektedir. Yüksek dozda santral sinir sistemine geçmektedir. Yan etkiyi azaltmak için tedaviden 24 saat sonra lökoverin uygulanmaktadır. Metotreksat uygularken idrarı alkalize etmek (serum fizyolojik içine bikarbonat katılarak intravenöz uygulanarak yapılır) metotreksatın nefrotoksik yan etkisini azaltmaktadır. Myelosupresyon, stomatit, mukozit, nefrotoksisite, hepatotoksisite, pnömonitis, pulmoner fibrozis, akut veya kronik ensefalopati yapabilmektedir. Pulmoner fibrozis ve ensefalopati gelişirse metotreksat kalıcı olarak kesilmelidir.

**Antitümör antibiyotikler**

Antitümör antibiyotikler çoğunlukla mikroorganizmalardan üretilmektedirler. Bleomisin S ve G2 fazına spesifiktir, bunun dışındaki antitümör antibiyotiklerin spesifik değildir, yani mitozun tüm fazlarında etkinlik göstermektedir. Antitümör antibiyotikler DNA baz çiftlerinin arasına girerek (interkalasyon) replikasyonu ve mRNA sentezini bozarak etki göstermektedir.

**Antrasiklinler**

Doksorubisin (adriamisin), epirubisin, daunorubisin ve idarubisin bu grupta bulunan ilaçlardır. Kardiotoksisite önemli bir yan etkisidir. Her bir



antrasiklin için hayat boyu alınabilececek belli bir kümülatif doz sınırı bulunmaktadır. Bu sınırın üstüne çıktığı takdirde kardiyotoksikite gelişme riski çok artmaktadır. Adriamisin için kümülatif doz 400 mg/m<sup>2</sup> iken epirubisin için 600 mg/m<sup>2</sup> dir. Ayrıca hastanın her bir antrasiklin için ayrı kullanım hakkı yoktur. Örneğin adrimisin kümülatif maksimum dozuna ulaşılan hastalarda epirubisin verilmemelidir. Antrasiklin başlanacak hastalarda başlangıçta ekokardiografi (EKO) bakılmalı kalp yetmezliği varsa antrasiklin uygulanmasından kaçınılmalıdır. Antrasiklin uygulanırken 3 ayda bir EKO ile takip edilmelidir. Takiplerinde kalp yetmezliği semptomları gelişti ise EKO tekrarlanmalıdır. Kardiyotoksikiteyi engellemek için deksrazoksan verilebilmektedir. Fakat deksrazoksanın bizzat kendisinin de lösemi riskini artırdığını bilmek gerekmektedir. Dekstrazoksan verilecek ise antrasiklin uygulamasında yarım saat önce antrasiklin dozu ile eşit miktarda intravenöz uygulanmalıdır. Antrasiklinlerin diğer sık görülen yan etkileri myelosupresyon, mukozit ve diyaredir.

### **Bleomisin**

Özellikle testis tümörlerinde kullanılmaktadır. DNA sentezini inhibe ederek etki göstermektedir. Pulmoner fibrozis en korkulan yan etkisidir. Pulmoner fibrozis için düzenli bir takip protokolü yoktur. Dispne ve öksürük gelişen hastalarda akciğer grafisi ve kontrastsız toraks tomografisi ile değerlendirilmesi gerekmektedir. Diğer KT ajanlarından farklı olarak kemik iliği supresyonu yapıcı etkisi çok azdır. Hafif nötropenik hastalarda ilaç ertelenmesi genellikle yapılmamaktadır.

### **Mitotik Mikrotübül İnhibitörleri**

Vinka alkaloidleri, mikrotübül oluşumunu engelleyerek, taksanlar ise oluşmuş mikrotübüllerin depolarize olmasını engelleyerek etki etmektedir. Sonuçta her iki grup ilaç da mitotik mikrotübüller üzerinden etki etmektedir.

### **Vinkristin**

Hematolojik malignitelerde daha sık kullanılmaktadır. En sık rastlanan yan etkisi saç dökülmesidir. Saç dökülmesini teorik olarak tüm KT ilaçları yapabilmektedir. Fakat antrasiklinler, taksanlar, vinkristinin alopesi riski daha fazladır. Vinkristinin periferik nöropati, kabızlık, ereksiyon güçlüğü, uygunsuz ADH Sendromu en bilinen yan etkileridir. Bleomisin gibi vinkristin de kemik iliğini baskılama etkisi çok azdır. Vinkristin vezikan bir ilaç olup, uygulama sırasında damar dışına çıkarsa hafif cilt reaksiyonundan dokularda ciddi hasara kadar farklı reaksiyonlar oluşturabilir. Reaksiyonun şiddetini belirleyen en önemli parametrelerden biri ekstremitelerde olan ilacın

miktardır. Ekstravazasyon durumunda ilacın infüzyonu hemen durdurulmalı, damar yolunda kalan miktarı enjektör ile çekilmeli, hidrasyon yapılmalıdır. Ekstravaze olan her ilaçta farklı tedavi yaklaşımları olabilmektedir. Herhangi bir vezikan ilaç ekstravaze olduğunda veya bundan şüphelenildiğinde ilk yapılacak işlem infüzyonun durdurulmasıdır. Ardından enjeksiyon ile bir miktar kan geri çekilerek ilaç mümkün olduğunca dokudan uzaklaştırılmalı ve sonrasında infüzyon iğnesi çıkarılmalıdır. Olaydan hemen sonra ekstravazasyon alanına 5 mililitre %1 lidokain ile birlikte 1500 IU hyaluronidaz enjeksiyonu reaksiyonun durdurulması ve ilerlemesinin önlenmesinde faydalıdır. Vinka alkaloidleri ve epipodofilotoksinler haricindeki diğer ilaçların ekstravazasyonunda o bölgeye buz uygulaması faydalıdır. Vinka alkaloidlerinde ekstravaze olan alana sıcak uygulanması önerilmektedir.

### **Vinblastin**

Vinblastin diğer bir vinka alkaloididir ve vinkristinin aksine kemik iliğini depresyonu etkisi fazladır. Çenede kramp ve çene ağrısı gibi spesifik ama nadir görülen yan etkileri bulunmaktadır. Nöropati yan etkisi vinkristin'e benzemektedir. Otonom nöropati nedeni ile paralizik ileusa neden olabilmektedir.

### **Vinorelbin**

Onkolojide en sık kullanılan vinka alkaloididir. Özellikle mesane ve meme kanseri gibi solid tümörlerde kullanılmaktadır. Kemik iliği supresyonu ve nöropati yan etkisi belirgindir. Vinorelbin tek başına veya platinlerle kombine edilerek kullanılmaktadır.

### **Paklitaksel**

Porsuk ağacı kabuğundan elde edilir. Nöropati ve alerjik reaksiyon en belirgin yan etkileridir. Allerji yapmaması için KT öncesinde mutlaka dekametazon ve difenhidramin verilmektedir. Kemik iliği depresyonu, alopesi, mukozit, diyare, artralji, myalji, sinüs bradikardisi diğer önemli yan etkileridir. Vezikan bir ilaçtır. Kemoterapi ilişkili alopesi geçicidir, KT tamamlandıktan 2-3 ay sonra saçlar tekrar çıkmaktadır. Sinüs bradikardisi nadir görülmektedir ve genellikle asemptomatiktir.

### **Dosetaksel**

Dosetaksel ham maddesi porsuk ağacının iğnesinden üretilmektedir. Kemik iliği supresyonu, sıvı retansiyonu (ödem veya effüzyon şeklinde), tırnak değişiklikleri, el-ayak sendromu, hipersensivite ve periferik nöropati sık görülen yan etkileridir. Ödem genellikle hafif seviyede olduğu için için dü-

retik tedavi verilmemektedir fakat ciddi ödem durumunda doz azaltımı yapılmaktadır. Allerji yapma riski en yüksek KT ajanıdır. Bu nedenle dozetaksel uygulanmasından bir gün önceki akşam deksametazon 8 mg verilmesi önerilmektedir.

### **Topoizomeraz İnhibitörleri**

Sık kullanılan topoizomeraz-1 inhibitörleri irinotekan ve topotekan, topoizomeraz-2 inhibitörleri ise etoposiddir. Antrasiklinler, antitümör antibiyotik olmalarının yanında ayrıca topoizomeraz 2'yi de inhibe ederek iki mekanizma ile antitümör etkinlik göstermektedir.

### **İrinotekan**

İrinotekan özellikle gastrointestinal malignitelerde sıklıkla kullanılmaktadır. En sık görülen yan etkisi diyaredir. Akut diyare yapıcı etkisi kolinerjik aktivasyon nedeni ile olduğu için tedavisinde irinotekan uygulanmasından önce profilaktik olarak atropin 1 mg, intravenöz uygulanmaktadır. Atropin uygulanması sonrası kolinerjik inhibisyona bağlı taşikardinin olabileceği göz önünde bulundurulmalı, taşikardinin riskli olabileceği kardiyak problemlili hastalarda atropin uygulanmasından kaçınılmalıdır. Kronik diyare yapıcı etkisi ise GİS mukozasında mukozit yapmasına bağlıdır. Kronik diyare tedavisinde loperamid kullanılmaktadır. Loperamid dozu günde 3x2 mg şeklinde başlanıp diyare sayısına göre artırılıp azaltılabilmektedir. Kronik kullanımda loperamid'in ileus yapıcı etkisi akılda tutulmalıdır. Fakat loperamid kullanmadan önce enfektif diyare ekarte edilmelidir. Aksi halde loperamid peristaltizmi azalttığı için enfeksiyonu şiddetlendirebilmektedir. Karın ağrısı ve kemik iliği supresyonu diğer yan etkileridir.

### **Etoposid**

Dikkat edilmesi gereken yan etkisi hızlı infüzyonda hipotansiyon nedeni olmasıdır, 250 cc serum fizyolojik içinde 30 dakikada intravenöz infüzyon yapılmalıdır. Özellikle testis kanseri ve küçük hücreli akciğer kanserinde sisplatin ile kombine edilerek verilmektedir. Sekonder hematolojik malignite (AML M4, M5) riskini en fazla artıran ajanlardan birisi olduğu akılda tutulmalıdır. Özellikle platinler ile kombine edildiğinde ciddi kemik iliği supresyonu yapabilmektedir. Bu nedenle her platin ve etoposid uygulaması sonrasında 7-10 gün G-CSF ile primer profilaksi yapılması önerilmektedir.

### **Kemoterapi ajanlarının yan etki yönetimi**

Kemoterapi yan etki oranı çok yüksek bir tedavidir. Kemoterapi ilişkili yan etkilerin şiddeti dereceleme sistemi ile ölçülmektedir. Derece (grad) 0

yan etki yok, grad 5 yan etki ilişkili ölüm anlamına gelmektedir. Grad 1-2 hafif yan etki, grad 3-4 ciddi yan etkiyi temsil etmektedir. Her yan etkinin gradını ölçen tablolar belirlenmişti, yan etkiler bu tablolara bakarak derecelendirilmektedir. Tablolar çok yer kapladığı için burada paylaşılmamıştır fakat internetten “Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)” başlığı ile arandığında bu tablolara ulaşmak mümkündür. Grad 1-2 yan etki geliştiğinde tedaviye genellikle devam edilmektedir. Grad 3-4 yan etki gelişince tedaviye ara verilmektedir veya kalıcı olarak tedavi kesilmektedir.

Kemoterapi ajanları kombine edilerek kullanıldığında yan etkilerin görülme riski yükselmektedir. Kemoterapi ajanları kombine edilirken kullanılan ajanların benzer yan etkileri varsa bu yan etkilerin görülme riski arttırdığından benzer yan etkileri olan ajanların kombine edilmemesine dikkat edilmektedir. Fakat bazı durumlarda aynı yan etkilere neden olan ajanların kombine edilmesine mecbur kalınmaktadır. Örneğin mide kanseri neoadjuvan tedavisinde dosetaksel ve okzaliplatin birlikte kullanılmaktadır. Bu iki ajanın da nöropati yapıcı etkisi belirgin olduğu için hastanın nöropati açısından yakın takibi gerekmektedir, hastaya bu konu hakkında bilgi verilmelidir. Başka bir örnek, karboplatin ve gemsitabin ciddi trombositopeni yapıcı ajanlardır. Mesane kanserinde karboplatin ile gemsitabin kombine edilmektedirler. Kan trombosit değeri mikrolitrede 75.000'nin altına düşünce bu rejim kesilmektedir. Kansere hastalarının tedavilerini en çok kısıtlayan parametre ilaçların yan etkileridir. Fakat iyi yan etki yönetimi ile hastaların kemoterapisi en az risk ile tamamlanabilmektedir. Bazı yan etkiler premedikasyon veya profilaksi dediğimiz yöntemlerle yönetilmektedir. Primer profilaksi, hiçbir yan etki gelişmeden önce yapılan tedaviye verilen isimdir. Bu sayede yan etki gelişmeden önce engellenmektedir. Sekonder profilaksi ise önceki kürde yan etki görülen hastalarda bir sonraki kürde yan etki gelişmemesi için verilen tedavidir. Kemoterapötiklerin çok çeşitli yan etkileri görülmektedir. Bazı yan etkiler ilaca spesifik iken çoğunlukla ilaçların ortak yan etkileri görülmektedir. Kemoterapi öncesinde hastalara mutlaka ilaçların yan etkileri konusunda bilgi verilmelidir. Yan etki geliştiğinde nasıl davranması gerektiği detaylı bir şekilde anlatılmalıdır. Örneğin KT sonrası ateşi gelişen hastanın hiç beklemeden hekime başvurması gerektiği konusunda uyarılmalıdır. Okzaliplatin verilen hastalara soğuktan kaçınılması gerektiği, soğuğa maruz kalırsa özellikle el ve ayaklarda nöropatik semptomlar gelişebileceği belirtilmelidir. Saçlarının dökülebileceği fakat KT bittikten sonra saçlarının tekrar çıkacağı anlatılmalıdır. Kemoterapinin hayati risk oluşturabilecek bir tedavi olduğu (bazı çalışmalarda KT ilişkili ölüm riski %2 olduğu bildirilmektedir) söylenmelidir ve hastadan aydınlatılmış onam alınmalıdır. Aşağıda KT ilişkili en sık görülen yan etkilerden nötropeni, nötropenik

ateş, bulantı-kusma, diyare, kabızlık, nöropatiden ve bu yan etkilerin nasıl yönetilmesi gerektiğinden bahsedilecektir.

### **Nötropeni ve nötropenik ateş**

Nötropeni ve nötropenik ateş tabirlerini birbirinden ayırmak ve aralarındaki farkı iyi anlamak gerekmektedir. Nötrofil sayısının mikrolitrede 1500'den az olmasına nötropeni denilmektedir. Nötrofil sayısının 500'ün altına düşmesine (500'ün üstü olup 48 saat içinde 500'ün altına düşmesi beklenenler de bu gruba girmektedir) ciddi nötropeni, 100'ün altına düşmesine derin nötropeni denilmektedir. Nötropeni derinliği arttıkça bakteriyel enfeksiyon riski de artmaktadır. Nötropeni 7 günden fazla sürerse uzamış nötropeni denilmektedir. Vücut sıcaklığı normal aralığı oral ölçümde  $36.8 \pm 0.5$  derecedir, koltuk altı veya alından ölçümde 0.5 derece daha düşük, rektal ölçümde 0.5 derece fazlası değerler normal kabul edilmektedir. Nötropenik hastada rektal ölçüm önerilmemektedir. Oral ölçümde vücut sıcaklığı 37.5-38.0 derece arasında ise subfebril ateş kabul edilmektedir. Bir saatlik süre ile 38.0 derecenin üstünde seyretmesine veya bir anlık bile olsa 38.3 derecenin üstünde olmasına ateş denilmektedir (6). Nötropeni ve ateşin birlikte olduğu duruma febril nötropeni (diğer adı nötropenik ateş sendromu) denilmektedir. Nötropeni olan her hastada mutlaka febril nötropeni gelişmez. Fakat nötropeni gelişmesini engelleyemezsek nötropenik ateş gelişme riski yükselecektir. Nötropenik ateş, nötropeni olan hastada enfeksiyon gelişmesine bağlı oluşmaktadır, acil bir durumdur, tedavi edilmezse mortalitesi yüksektir. Nötropenik ateşi olan hasta ile karşılaştığımızda tedaviyi (antibiyotik) en geç 1 saat içinde başlamak gerekmektedir. Nötropenik ateş ile karşılaştığımızda ilk karar verilmesi gereken konu hastanın ayaktan mı yoksa yatırılarak tedavi edilmesi gerektiğidir. Hastaneye yatışa karar verirken MASCC veya CISNE skorlama sistemlerini kullanmak yardımcı olmaktadır. Eğer hastanın hastaneye ulaşımı zor ise, sosyoekonomik durumu kötü ise, genel durumu iyi değilse skorlama sistemine bakılmaksızın hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir. Ayaktan takip etmeye karar verdiğimiz hastalarda ampirik antibiyotik tedavisinde oral ajanlar başlanılmaktadır. Antibiyotik başlanmadan önce mutlaka kan kültürü alınmalıdır. Ayrıca semptomuna göre ilave kültürler alınmalıdır. Balgam olanlarda balgam kültürü, dizüri veya piyüri olanlarda idrar kültürü, cilt enfeksiyonu olanlarda sürüntü kültürü alınması unutulmamalıdır. Ayaktan takip etmeye karar verdiğimiz hastalarda ampirik antibiyotik tedavisi olarak oral amoksisilin/klavulanat ile siprofloksasin kombinasyonu ya da tek başına moksifloksasin tercih edilmelidir. Hastaneye yatırılan hastalarda intravenöz geniş spektrumlu antibiyotik verilmelidir. En çok tercih edilen ajan piperasilin/tazobaktam'dır. Antibiyotik

tik profilaksisine rağmen uzamış nötropenik ateş varsa (3 günden sonra) fungal enfeksiyon (sıklıkla candida, aspergillus) akla getirilmelidir. Hastanın takibinde mutlaka günlük olarak sepsis veya septik şok gibi sendromların varlığı araştırılmalıdır. Sepsis veya septik şok varlığında ampirik tedavide kombine antibiyotikler (piperasilin/tazobaktam'a ilave vankomisin gibi) tercih edilmelidir. Nötropenik ateş sendromu 3 şekilde olabilmektedir 1) mikrobiyolojik olarak dökümanente edilmiş (kültürde üreme olmuş), 2) klinik olarak dökümanente edilmiş (selülit, pnömoni vb.) ve 3) açıklanamayan ateş. Febril nötropenide ancak hastaların %20-30'unda enfeksiyon kaynağı tespit edilebilmekte, tespit edilenlerin %80'i ise endojen floradan kaynaklanmaktadır. En sık gram pozitif bakteri görülmektedir, gram negatif bakteri ürer ise ciddi enfeksiyonu işaret etmektedir (7). Nötropenik ateş ayrıca martalite riskine göre düşük ve yüksek riskli olarak da sınıflandırılmaktadır. Nötropeni süresi 7 günden az süren, kan nötrofil sayısının mikrolitrede 100'den fazla olduğu, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, hipotansiyon, dehidratasyon olmayan nötropeni düşük riskli kabul edilmektedir. Düşük riskli olmayan nötropenik hastalar mutlaka hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir.

Her KT rejiminin nötropeni yapma riski farklıdır. Nötropeni yapma riskine göre KT rejimlerini düşük (<%10 risk), orta (%10-20 risk) ve yüksek (>%20 risk) riskli rejimler olarak sınıflandırılmaktadır. Nötropeni gelişme riski orta ve yüksek KT rejimlerinde, daha önce hiç nötropeni gelişme bile ilk kürden 24-48 saat sonra başlayan granülosit-stimüle eden faktör (G-CSF) yani filgrastim (5-7 gün), lenograstim (5-7 gün), peg-filgrastim (tek doz) ile primer profilaksi yapılmaktadır. Primer profilaksi uygulanmamış bir hastada nötropeni gelişirse takip eden ilk KT rejiminden yukarıda bahsedilen G-CSF'ler ile sekonder profilaksi yapılmaktadır.

### **Kemoterapi ilişkili bulantı-kusmanın engellenmesi ve tedavisi**

Kemoterapi ilişkili bulantı kusma (KİBK) hastaların yaşam kalitesini en çok etkileyen yan etkilerdendir. Bir çok KT ajanı ve radyoterapi (RT) bulantı ve kusmaya neden olabilmektedir (8). Kusma metabolik bozukluklar, dehidratasyon, beslenme bozukluğu, performans ve mental durumunda bozulma, depresyon, özefagus hasarı ve tedaviden kaçınma gibi ciddi sonuçlara neden olabilmektedir. Bazı KT ajanlarının KİBK yapıcı etkisi daha fazladır. Kemoterapi ajanları bulantı yapma ihtimallerine göre 4 gruba ayrılmaktadır. Yüksek emetojen riskli (>%90 ihtimalle bulantı yapanlar), orta emetojen riskli (%30-90), düşük emetojen riskli (%10-30), minimal emetojen riskli ajanlar (<%10). Bulantı ihtimalini arttıran tek neden ajanın kendisi değildir. Veriliş yolu, dozu, RT bölgesi (üst karın bölgesine verilen RT

daha fazla bulantı yapar), hastaya ait özellikler (genç, kadın, anksiyetik, taşıt tutması hikâyesi, hiperemezis gravidarum hikayesi bulunması durumlarında daha fazla) bulantı ihtimalini etkilemektedir (9). Yüksek ematojenik riskli olan hastalarda KT öncesi ve KT verildikten hemen sonra bulantı gelişmesini beklemeden verilen profilaksi ile bulantı riski yarıdan fazla azaltılmaktadır (10).

### **KİBK profilaksisi**

Kemoterapi ilişkili bulantı kusma profilaksisi tedavisinde 3 ana grup antiematojenik ajan kullanılmaktadır: a. 5-hidroksitriptamin reseptörü-3 (5-HT<sub>3</sub>) reseptör antagonistleri (ondansetron, granisetron, tropisetron, palonosetron, dolasetron, ramosetron), b. Nörokinin-1 (NK-1) reseptör antagonistleri (aprepitant, fosaprepitant, rolapitant), c. steroid (dekzametazon). Bunlara ilaveten antipsikotik ajan olan olanzapin yüksek ematojenik riskli olan hastalarda tedaviye eklendiğinde etkili bir antiematojenik özellik göstermektedir. Yüksek ematojenik riskli hasta tedavisinde KİBK profilaksisi KT başlangıç gününden itibaren 4 gün boyunca verilmektedir. İlk gün 5-HT<sub>3</sub> reseptör antagonist (örneğin ondansetron 2 mg, oral) + NK-1 reseptör antagonist (örneğin aprepitant 125 mg) + Dekzametazon 12 mg + Olanzapin 5-10 mg. İkinci günden itibaren aprepitant 80 mg'a, dekzametazon 8 mg'a düşülmektedir. Aprepitant tedavisi 3 gün sürmektedir. Orta riskte genellikle 5-HT<sub>3</sub> reseptör antagonist + dekzametazon kullanılmaktadır ve profilaksi 3 gün sürmektedir. Düşük riskte tek ajan (genellikle 5-HT<sub>3</sub> reseptör antagonist) kullanılmaktadır. Minimal riskte ise KİBK profilaksisi önerilmemektedir. Metoklopramid veya proklorperazin KİBK profilaksisinde tercih edilmemektedir.

### **KİBK tedavisi**

Kemoterapi ilişkili bulantı 3 başlık altında sınıflanmaktadır: a. Akut emezis; genellikle kemoterapiden 2 saat sonra başlayan ve 4-6 saat sonra pik yapan bulantıdır, b. Gecikmiş emezis; KT'den 24 saat sonra başlayan bulantıdır, c. Beklenti emezisi; KT'ye başlamadan önce bulantı gelişeceği kaygısına bağlı gelişen bulantıdır. Profilaksiye rağmen bulantı oluşması durumunda öncelikle bulantı kusma yapacak diğer nedenler ekarte edilmelidir. Onkoloji pratiğinde en sık karşılaşılan bulantı nedenleri opioid ilaç kullanımı, beyin metastazı bulunması, gastrointestinal obstrüksiyon bulunması, kabızlık, hiperkalsemi, bazı antibiyotikler (örneğin makrolid grubu), daha önce karın bölgesine verilen radyoterapidir. Ayrıca beklenti anksiyetesi (KT den önceki gün başlayan ve anksiyeteye bağlı gelişen bulantı) sorgulanmalıdır. Benzodiyazepin grubu anksiyolitikler beklenti bulantısı olan hastalarda bulantıyı kesmekte çok etkili olmaktadır. Genellikle alp-

razolam 2.5 mg 1x1 veya lorazepam 1 mg 1x1, KT den bir gün önce başlanıp, KT günü de verilerek sonrasında anksiyolitiğin kesilmesi beklenti bulantısı tedavisinde yeterli olmaktadır. KİBK profilaksisine rağmen KİBK oluştuğunda verilen tedavilere kurtarıcı tedavi denilmektedir. Kurtarıcı tedavide, profilakside verilmemişse tedaviye 3 gün olanzapin eklenmesi sıkça başvurulan bir yöntemdir (8). Olanzapin zaten veriliyorsa kurtarıcı tedavide proklorperazin verilebilmektedir. Burada dikkat edilmesi gereken olanzapin ve metoklopramid birlikte verilirse ekstrapiramidal yan etkiler gelişebileceğidir, bu nedenle bu iki ilacın kombine edilmesinden kaçınılmalıdır. Kannabinoidler, zencefil ve akupunktur gibi medikal olmayan tedavilerin de bulantı tedavisinde etkinliği gösterilmiştir (11). Yemeklerin sıcak veya soğuk yenmemesi (ılık yemek yemesi tercih edilir), hastanın yemek pişerken oluşan kokudan kaçınması (mümkün ise kendisi pişirmemesi, değilse yemek pişirirken mutfığı havalandırması), bulantı sırasında burundan temiz ve derin hava alınması, germe egzersizleri yapması, su tüketimini arttırması bulantıyı azaltmada yardımcı yöntemlerdir.

### **Kemoterapi ilişkili diyare ve kabızlık**

Gastrointestinal sistemde (GİS) kemoterapi ilişkili hafif mukoza hasarından perforasyona kadar geniş bir spektrumda komplikasyon gelişebilmektedir. GİS hasarı ilaçların direk toksik etkisi ve/veya GİS mukoza hücre proliferasyonunu azaltmasına bağlı oluşabilmektedir.

### **Diyare**

Kemoterapi ilişkili diyare (KİD) en sık 5-FU, kapesitabin ve irinotekana bağlı gelişmektedir. Diyare değişik mekanizmalarla meydana gelmektedir: a. Mukozal hasara bağlı emilimin azalması, b. sekresyonun artmasına bağlı sekretuar diyare, c. intraluminal osmolaritenin artmasına bağlı osmotik diyare ve d. GİS motilitesinin artmasına bağlı. 5-FU, kapesitabin ve irinotekan, direk mukozal hasar yaptığı için sekretuar diyareye neden olmaktadır. İrinotekan ilişkili diyare, irinotekan'ın aktif metaboliti olan SN-38'e bağlı gelişmektedir. İrinotekan ayrıca GİS motilitesini arttırarak da diyareye neden olmaktadır (12). Diyarenin klinik manifestasyonu dışkılamada sıklık artışı ve kıvamındaki azalmadır. Sıvı kaybı, hipotansiyon, elektrolit imbalansı ve akut böbrek yetmezliği gibi diyare komplikasyonları gelişebilmektedir. KİD profilaksisi için irinotekan öncesi atropin kullanılmaktadır. KİD gelişen hastalarda öncelikle diyarenin derecelendirilmesi (Amerika ulusal kanser enstitüsüne göre 1'den 5'e kadar derecelendirilmiştir) gerekmektedir. Eğer ciddi diyare varsa hospitalizasyon yapılmalı, dışkı mikroskopik analizi, dışkı kültürü, kan tetkiki (böbrek ve karaciğer



fonksiyonları, elektrolitler, glukoz, C-reaktif protein, ateşi varsa kan kültürü) yapılmalıdır. Uygun hidrasyon yapılmalı, enfeksiyon ekarte edilirse motilite azaltıcı tedaviler (loperamid) verilmelidir. Enfeksiyon mevcutsa (paraziter, E.coli, clostridium vb. enfeksiyonlar sıklıkla gelişir) uygun antibiyotik tedavisi verilmelidir. Metronidazol, paraziter; siprofloksasin, gram negatif bakteri ilişkili diyarelerde sıklıkla tercih edilmektedir. Kemoterapinin neden olduğu ve diyare ile ortaya çıkan nötropenik kolit (tiflitis), iskemik kolit, Clostridium difficile ilişkili kolit, lenfositik kolit gibi özel durumlar mevcuttur. Nötropenik kolitte nütrofil sayısı genellikle 500 hücre/mikrolitrenin altındadır. Ciddi karın ağrısı, ishal, bulantı, kusma vardır. Nötropenik kolit tedavisiz kalırsa barsak perforasyonu ve hayati riski yüksektir. Nötropeniye neden olan tüm KT ajanları bu duruma neden olabilmektedir (13). İskemik kolit; barsak beslenmesini sağlayan vasküler yapılardaki vazokonstriksiyon ile oluşmaktadır. Dosetaksel ve vinorelbin iskemik kolite en sık neden olan ajanlardır. Bir başka kolit nedeni olan C.difficile enterokoliti uzun süre antibiyotik kullanımı ve uzamış hospitalizasyona bağlı gerçekleşmektedir. Paklitaksel içeren rejimlerde daha sık C.difficile koliti gözlenmektedir. C.difficile hayati risk oluşturan nekrotizan enterokolite neden olabilmektedir. Diyare yönetiminde ilk önce komplike olup olmadığı değerlendirilmelidir. Komplike olmamış diyarede uygun hidrasyon ve antimotilite ajanları (Loperamid, Octreotid) yeterli iken, komplike olmuş (enfeksiyon, perforasyon, nötropenik enterokolit vb.) vakalarda hospitalizasyon, yoğun bakım ve cerrahi müdahale ihtiyacı olabilmektedir.

### **Kabızlık**

Kabızlık, kanser hastalarında sık görülen bir problemdir. İleri evre hastalıkta %50'den fazla oranda görülmektedir (14). Kanser hastalarında kabızlık yapan en sık nedenler; yetersiz gıda veya sıvı alımı, opioid analjezikler, bulantı için kullanılan 5-HT3 antagonistleridir. Ayrıca bazı KT ajanlarının yaptığı otonom nöropatiye bağlı da kabızlık olabilmektedir. Kabızlık barsaklarda distansiyona neden olarak bulantı, kusma, anal fissür ve hemoroide neden olabilmektedir. Kabızlık tedavisine başlamadan önce mutlaka barsak obstrüksiyonu ekarte edilmelidir. Sıvı alımını arttırmak, egzersiz yapmak (sedanter yaşam kabızlığa neden olmaktadır), lifli gıdalar ile beslenmek kabızlık oluşma riskini azaltmaktadır. Kabızlık tedavisinde laktuloz, senna, bisakodil, magnezyum oksit kullanılmaktadır (15). İleus olan hastalarda oral laksatiflerden kaçınılmalıdır, sodyum fosfat içeren rektal lavman verilmelidir.

### **Kemoterapi ilişkili nöropati**

Kemoterapi ilişkili nöropati tedaviyi kısıtlayan ve hayat kalitesini derinden etkileyen bir yan etkidir. Nöropati riski KT doz ve siklus sayısı arttıkça artmaktadır. Fakat ilk KT siklusunda bile ciddi nöropati gelişebilmektedir. Özellikle okzaliplatin ve paklitaksel ilişkili periferik nöropati sık gelişmektedir. Sisplatin, dosetaksel, vinka alkaloidleri nöropatiye neden olan diğer ajanlardır. Okzaliplatin akut veya kronik nöropatiye neden olabilmektedir. Akut nöropati, okzaliplatin uygulanması sırasında gelişmektedir, el ve ayaklarda karıncalanma, yanma (dizestezi), ağız ve boğazda uyuşma, yutma güçlüğü şeklinde ortaya çıkabilmektedir. Akut nöropati ikinci siklustan sonra daha sık gelişmektedir. Şiddetli akut okzaliplatin nöropatisi olanlarda kronik okzaliplatin nöropatisi gelişme riski daha artmaktadır. Paklitaksel'e bağlı akut nöropati el ve ayak uçlarında ani başlayan ağrı şeklinde olabilmektedir. Paklitaksele bağlı kronik nöropati ise ekstremitelerde uyuşma, karıncalanma, yanma ve ağrı hissi şeklinde olmaktadır. Genellikle tedavi bittikten 3 ay sonra tamamen iyileşse de nöropati kalıcı olabilmektedir. Paklitaksel nöropatisi de Oksaliplatin kronik nöropatisine benzemektedir. Tedavi tamamlandıktan 3 ay sonra hastaların yarısı iyileşmektedir. Vinka Alkaloidleri'ne bağlı ise otonom nöropati daha sık gözükmektedir. Otonom nöropatide kabızlık ve ortostatik hipotansiyon sık olmaktadır. Platin ilişkili nöropatilerde iyileştikten 2-3 ay sonra tekrar ilerleyici bir nöropati gelişebilmektedir, buna İngilizcede "coasting" fenomeni denilmektedir. Aynı fenomen Taksanlarda 4-6 ay sonra gelişebilmektedir.

Nöropati gelişmesini engellemek için spesifik bir ajan veya yöntem malesef bulunmamaktadır. Etkinliği olan 3 yöntem kriyoterapi (KT sırasında soğuk eldiven ve çorap giydirmek), kompresyon tedavisi (tedavi sırasında ekstremitelere venöz dönüşü arttırıcı aralıklı kompresyon uygulayan bir cihaz yardımı ile) ve egzersizdir. Egzersiz olarak, evde yapılan standart, germe hareketlerini içeren egzersizin nöropati hem engellenmesinde hem de tedavisinde önerilmiştir. Nöropati gelişen hastalarda tedavide birçok ajan denenmiş fakat Duloksetin dışında etkinliği kanıtlanan henüz bir ajan gösterilmemiştir (7).

Bunların dışında KT alan hastalarda iştahsızlık, ağız yaraları, diş problemleri, emilim bozukluğu gibi nedenlerle beslenme bozuklukları oluşabilmektedir. Hastalara rutin vitamin ve mineral takviyesine gerek yoktur. Saadece alım azlığı durumunda yerine koyma tedavisi yapılmalıdır.

### **SONUÇ**

Kemoterapi onkolojik tedavinin halen en önemli birleşenini oluşturmaktadır. Hatta yeni geliştirilen hedefe yönelik ajanlar ve immünoterapi KT

ile kombine edilerek kullanılmaktadır. Bu nedenle KT'nin gelecek zamanda da önemini koruyacağı değerlendirilmektedir. Kemoterapi yan etkilerinin iyi yönetilmesi ile onkolojik tedavilerin yarıda kalmadan tamamlanması mümkündür.

### KAYNAKLAR

1. DeVita VT, Jr., Chu E. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res.* 2008;68(21):8643-53.
2. Espinosa E, Zamora P, Feliu J, Barón MG. Classification of anticancer drugs—a new system based on therapeutic targets. *Cancer treatment reviews.* 2003;29(6):515-23.
3. Russo P. Urologic emergencies in the cancer patient. *Semin Oncol.* 2000;27(3):284-98.
4. Gangireddy M, Nookala V. Ifosfamide. *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.*
5. Yasir M, Mechanic OJ. Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion. *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.*
6. Dzarr AA, Kamal M, Baba AA. A comparison between infrared tympanic thermometry, oral and axilla with rectal thermometry in neutropenic adults. *Eur J Oncol Nurs.* 2009;13(4):250-4.
7. Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, Cavaletti G, Chauhan C, Hertz DL, et al. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2020;38(28):3325-48.
8. Navari RM, Aapro M. Antiemetic Prophylaxis for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *N Engl J Med.* 2016;374(14):1356-67.
9. Herrstedt J. Antiemetics: an update and the MASCC guidelines applied in clinical practice. *Nat Clin Pract Oncol.* 2008;5(1):32-43.
10. Roscoe JA, Morrow GR, Colagiuri B, Heckler CE, Pudlo BD, Colman L, et al. Insight in the prediction of chemotherapy-induced nausea. *Support Care Cancer.* 2010;18(7):869-76.
11. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, Bohlke K, Barbour SY, Clark-Snow RA, et al. Antiemetics: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2020;38(24):2782-97.
12. Stringer AM, Gibson RJ, Logan RM, Bowen JM, Yeoh AS, Laurence J, et al. Irinotecan-induced mucositis is associated with changes in intestinal mucins. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009;64(1):123-32.
13. Aksoy DY, Tanriover MD, Uzun O, Zarakolu P, Ercis S, Ergüven S, et al. Diarrhea in neutropenic patients: a prospective cohort study with emphasis on neutropenic enterocolitis. *Ann Oncol.* 2007;18(1):183-9.

14. Larkin PJ, Cherny NI, La Carpia D, Guglielmo M, Ostgathe C, Scotté F, et al. Diagnosis, assessment and management of constipation in advanced cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv111-iv25.
15. Davies A, Leach C, Caponero R, Dickman A, Fuchs D, Paice J, et al. MASCC recommendations on the management of constipation in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer.* 2020;28(1):23-33.



## İmmünoterapilerin Yan Etki Yönetimi

**Dr. Öğrt. Üyesi Mahmut Uçar**

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıbbi Onkoloji, ORCID ID: 0000-0002-3311-6152

### ÖZET

*İmmünoterapi hastalıkların vücudun bağışıklık sistemini harekete geçirerek veya baskılayarak tedavi edilmesi yöntemidir. Kanser tedavisinde kullanılan immünoterapi çeşitli yan etkilere neden olabilir. Bu yan etkilerin büyük bir çoğunluğu kansere karşı harekete geçecek şekilde yenilenen bağışıklık sisteminin aynı zamanda bireyin vücudundaki sağlıklı hücrelere ve dokulara etki etmesi ile ortaya çıkar. Bu nedenle tedavinin yan etkileri ile ilgili belirti ve semptomları dikkatle takip edilmeli, ortaya çıktığında uygun olarak tedavi edilmelidir. Hafif yan etkilerde immünoterapiye ara verip semptomatik tedavi yeterli iken daha ağır yan etkilerin yönetiminde sıklıkla immünsüpresif tedaviler kullanılır. En sık kullanılan immünsüpresif ilaçlar kortikosteroidlerdir. Çok ciddi veya steroidlere dirençli immün ilişkili yan etkilerde ek immünsüpresif ajanların uygulanması gerekebilir. Bu ajanlar arasında TNF- $\alpha$  inhibitörleri, mikofenolat mofetil gibi birçok immünsüpresif ajan mevcuttur. İmmünoterapi ile ilişkili yan etki yaşanan hastalarda immünoterapinin tekrar başlanması hasta bazında yeniden değerlendirilmelidir.*

**Anahtar Kelimeler:** İmmünoterapi; kanser; yan etki

### ABSTRACT

*Immunotherapy is a method of treating diseases by activating or suppressing the immune system. Immunotherapy used in cancer treatment can cause various side effects. The majority of these side effects occur when the immune system also affects healthy cells and tissues in the body. For this reason, signs and symptoms related to the side effects of treatment should be carefully monitored, and should be treated appropriately when they occur. In mild side effects interrupting the immunotherapy and symptomatic treatment is sufficient, but immunosuppressive treatments are often used in the management of more severe side effects. The most commonly used immunosuppressive drugs are corticosteroids. In very severe or steroid-resistant immune-related side effects, additional immunosuppressive*

*agents may be required. Among these agents, there are many immunosuppressive agents such as TNF- $\alpha$  inhibitors and mycophenolate mofetil. Restarting immunotherapy in patients with immunotherapy-related side effects should be re-evaluated on a patient basis.*

**Keywords:** Immunotherapy; cancer; adverse effect

### **Kanser Hastalığında İmmünoterapi**

İmmün sistem, çeşitli organizma ve molekülleri tanıyan, etkisiz hale getiren bir savunma mekanizmasıdır. Kanser-bağışıklık sistemi ilişkisi, uzun yıllardan beri var olan ve immün sistemin spontan tümör gelişimini veya ilerlemesini baskılayabileceği hipotezini temel alan bir kavramdır (1). Kanser immünoterapisi, immün sisteminin kanser hücrelerini tanıma ve yok etme yeteneğinden faydalanmayı hedeflemekte, tümör hücrelerine karşı bağışıklık oluşturmak için hastanın kendi bağışıklık süreçlerini güçlendirmeyi amaçlamaktadır (2).

İmmünoterapötik yaklaşımlar genel olarak, immün sistemin aktive edilmesi (örn.:immün kontrol noktası inhibitörleri, sitokinler) ve antikorlar ve T hücreler ile pasif immünoterapi (örn. kanser aşuları, tümöre özgü monoklonal antikorlar) olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Sitokinler (interferonlar, IL-2), kanser aşuları, monoklonal antikorlar, kimerik antijen reseptör tedavisi ve immün kontrol noktası inhibitörleri (ICI) genel olarak immünoterapi yaklaşımlarında kullanılan tedavi yöntemleridir (3).

### **Klinikte Kullanılan İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri**

Programlanmış hücre ölümü 1 (PD-1) proteini, T hücreleri, B hücreleri ve NK hücreleri üzerinde eksprese edilen bir transmembran proteindir. PD-1 ile ligandları B7-H1/PD-L1 ve B7- DC/PD-L2 arasındaki etkileşimler, bağışıklık homeostazını korumak ve otoimmüniteyi önlemek için T-hücresi inaktivasyonuna yol açar (4). Faz III çalışmalarındaki uzun süreli genel sağ kalım ve faz I ve II çalışmalarındaki kalıcı yanıtlara dayalı olarak, PD-1 (pembrolizumab, nivolumab, dostarlimab) ve PD-L1'i (atezolizumab, avelumab, durvalumab) inhibe eden antikorlar çeşitli hastalıklarda kullanım için onaylanmıştır (5).

Homolog reseptörler CD28 ve sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen-4 (CTLA4), hem CD4 + hem de CD8 + T hücreleri tarafından eksprese edilirler. CD28 ve CTLA4 reseptörleri T hücresi aktivasyonu üzerinde zıt etkilere aracılık ederler. CD28, T hücresi aracılı bağışıklık tepkisini aktive ederken CTLA-4, T hücresi tepkisini baskılar. Antijen sunan hücreler (APC) , B7 molekül sınıfına ait iki ligandı ifade eder: CD80 ve CD86. APC'ler bir antijenle karşılaştıklarında, efektör, hafıza ve sitotoksik T hücre fonksiyonları oluş-

turmak için bu antijeni saf T hücresine sunarlar. T hücrelerinde ifade edilen CD28, APC'lerde ifade edilen dimerik CD80 ile CD86'ya kıyasla daha yüksek bir afinite ile bağlanır. Bu reseptör-ligand etkileşimi, T hücrelerinin TCR sinyalleri aracılığıyla birlikte uyarılması ve etkinleştirilmesiyle sonuçlanır. Aksine, bu ligandların (CD80 ve CD86) CTLA-4 ile etkileşimi, T hücresi tepkisini ve proliferasyonunu inhibe eder. Anti-CTLA-4 antikorlu olan ipilimumab, melanom hastalarında kullanım için onaylanan ilk ajandır (5).

Lenfosit Aktivasyon Geni-3 (LAG-3 veya CD223), çeşitli aktifleştirilmiş T hücreleri, B hücreleri, dendritik hücreler ve NK hücreleri üzerinde eksprese edilir (6). Major Histocompatibility (MHC) sınıf II ile etkileşerek etkilerine aracılık eder; bununla birlikte, bağışıklık hücresi aktivasyonunda yer alan aşağı akış mekanizması tam olarak anlaşılammıştır. LAG-3'ün, CD4 + ve CD8 + T hücrelerini, sitokin üretimini baskılayarak ve Treg fenotipini destekleyerek otoimmüniteye karşı katkıda bulunduğu saptanmıştır (7). Ayrıca, tümör infiltre eden lenfositler (TIL) LAG-3'ü aşırı eksprese eder, bu da immün hücre disfonksiyonuna ve bitkinliğine, tümör büyümesi için elverişli koşullara neden olur. LAG-3'ün bu özellikleri, LAG-3'ün bloke edilmesinin, çeşitli kanserlere karşı artmış immün yanıtla sonuçlanabileceğini göstermektedir (8).

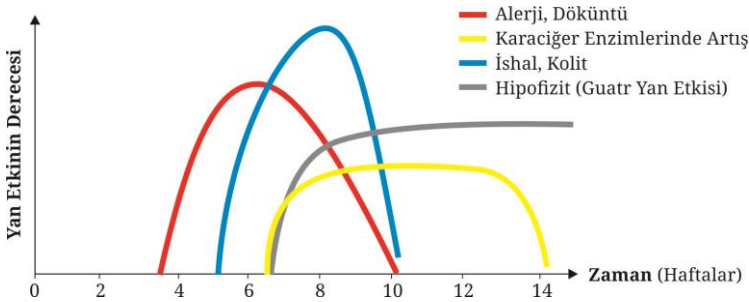
### **İmmünoterapilerin Yan Etkileri Yönetimine Genel Bakış**

İmmün kontrol noktası inhibitörlerinin (İCİ) yan etki spektrumu sitotoksik kemoterapilerden veya hedefli antikanser tedavilerden farklıdır. İmmünoterapiler endojen düzenleyici bağışıklık mekanizmalarını modüle eder, geliştirir veya aktive eder. Sonuç olarak supra fizyolojik immün sistem aktivasyonu olur ve bu da bağışıklık sistemi ile ilgili yan etkilere yol açar (9). Geleneksel sitotoksik kemoterapide genellikle akut başlangıçlı bulantı ve hematolojik yan etkiler görülürken immün ilişkili yan etkiler (İİYE) nispeten gecikmiş başlangıçlı ve otoimmün olma eğilimindedir. Yapılan araştırmalarda, İİYE'nin, otoreaktif T hücreleri, otoantikorlar ve/veya proinflamatuvar sitokinlerden (interlökin-17) kaynaklanabileceğine dair bazı kanıtlar elde edilmiştir. İCİ'lerin hem tümör hücrelerinde hem de sağlıklı dokuda bulunan antijenlere yönelik T hücresi aktivitesini attırdığı düşünülmektedir. Normal dokulardaki etkisi, yüksek inflamatuvar sitokin seviyelerinden veya doğrudan hedefe bağlanması (hipofizde CTLA-4 ekspresyonu) ve kompleman aracılı inflamasyona yol açmasından kaynaklanabilir. Ayrıca, İCİ'ler önceden var olan otoantikorların seviyelerini artırabilir (9).

Tek ajan İCİ tedavisi ile ilişkili yan etkiler, klinik çalışmalarda yaklaşık %15-90 arasında değişmektedir (10). Monoterapi İCİ tedavisinde immünsupresyon ve tedavinin durdurulmasını gerektiren ciddi İİYE'lerin %0,5-13 ara-

sında olduğu tahmin edilmektedir (10). Kombinasyon tedavisinde (nivolumab/ipilimumab) ise bu oran %43'leri bulabilmektedir (11).

Yan etkiler, immünoterapi tedavisine başladıktan kısa bir süre sonra, tedavi sırasında herhangi bir zamanda veya tedavi yapıldıktan sonra başlayabilir. Yan etkiler en yaygın olarak deride görülmekle birlikte gastrointestinal sistem, akciğer, tiroid, adrenal, hipofiz, kas-iskelet sistemi, böbrek, sinir, hematolojik, kardiyovasküler ve oküler sistemlerde de görülmektedir (12). Bazı çalışmalar, gerek anti-CTLA-4 gerekse de anti-PD-1 tedavisi ile dermatolojik toksisitenin en erken ortaya çıktığını göstermiştir (9). İÇİ'ler ile ilgili en sık görülen yan etkiler ve zaman çizelgesi Şekil 1'de görülmektedir.



Şekil 1. Yan etkiler ve zaman çizelgesi (13).

Klinik araştırmalarda yan etkilerin raporlanması, ABD Ulusal Kanser Enstitüsünden Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) kullanılarak yapılmaktadır. CTCAE, yan etkileri hafif, orta, şiddetli, yaşamı tehdit eden veya ölüm anlamına gelen 1. derece ile 5. derece arasında değerlendirmektedir (14).

Tablo-1'de sistemler ve yan etki derecelendirilmesi özetlenmiştir.

Tablo 1. Sistemler ve yan etki derecelendirilmesi (14).

Yan Etki	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
<b>Dermatitis</b>	<%10 VYA makül/papül +/- semptom (kaşınma, yanma, gerginlik)	%10-30 VYA makül/papül +/- semptom, GYA kısıtlama	>%30 VYA makül/papül ve özbakımda kısıtlık ve süperenfeksiyon	Hayati tehdit eden; SJS veya yaygın mukozal ülserasyonlar veya nekroz
<b>Diyare/kolit</b>	<4 dışkı/gün	4-6 dışkı/gün ve dışkıda kan, mukus, karın ağrısı	≥7 dışkı/gün ve inkontinans ya da sıvı tedavisi için hastaneye yatış ihtiyacı	Hayati tehdit eden; Grade3 diyare/kolit ve ateş, perforasyon ya da ileusu düşündüren peritoneal bulgular
<b>Hepatitis (HCC için değişebilir)</b>	≤3xNUS ALT/AST veya 1.5x NUS T.Bil (<2xNUS T.Bil)	>3-5xNUS ALT/AST veya >1.5-3xNUS T.bil (>2xNUS T.Bil)	>5-20xNUS ALT/AST veya 3-10xNUS T.bil	>20xNUS ALT/AST veya >10xNUS T.Bil



<b>Pnömonitis</b>	Asemptomatik, sadece radyolojik tanı	Semptomatik, GYA hafif kısıtlayan, tedavi gerektiren	Ciddi semptomatik, GYA ciddi kısıtlayan, Oksijen destek ihtiyacı	Hayati tehdit eden acil müdahale gerektiren sorunum sıkıntısı
<b>Nörotoksisite</b>	Asemptomatik veya hafif semptom	Yeni başlangıçlı GYA hafif kısıtlayan	Yeni başlangıçlı şiddetli semptomatik (görmede değişiklik, güçsüzlük, duysal bozukluk) hayati tehdit edici değil	Hayati tehdit eden, acil yatış gerektiren
<b>Nefritis</b>	>1.5-2× bazal Serum Cr; 1+ proteinüri (<1gr/24 saat)	>2-3× bazal Serum Cr; 2+ proteinüri (1-3.4 gr/24 saat)	>3× bazal Serum Cr; >3.5 g/24 saat proteinüri	Hayati tehdit eden; >6x bazal serum Cr, diyaliz ihtiyacı
<b>Hipotiroidi</b>	Asemptomatik; fT4 normal ve TSH >10 mUI/L	Orta semptom (halsizlik, kilo alımı, kabızlık, iştahsızlık) düşük fT4+/- ve TSH >10 mUI/L	Ciddi semptom (bradikardi, hipotansiyon, perikardiyal efüzyon, depresyon, hipoventilasyon) çok düşük fT4 ve çok yüksek TSH	Hayati tehdit eden; aşırı düşük fT4 aşırı yüksek (miksödem koması)
<b>Hipertiroidi</b>	Asemptomatik; fT4 normal ve TSH baskılı (<0.3 mUI/L)	Orta semptomatik (kilo kaybı, artmış iştah, anksiyete, kas güçsüzlüğü, taşikardi); fT4 yüksek ve TSH baskılı (<0.1 mUI/L)	Ciddi semptomatik (aritmî, tremor, uykusuzluk, terleme, diyare) ve fT4 yüksek ve TSH baskılı (<0.1 mUI/L)	Hayati tehdit eden; fT4 yüksek ve TSH baskılı (<0.1 mUI/L)
<b>Hipofizitis</b>	Asemptomatik veya hafif semptomatik (halsizlik, güçsüzlük); klinik veya klinik olmadan laboratuvar testlerinde anormallik	Orta semptomatik (baş ağrısı, hipotansiyon) GYA kısıtlılık	Ciddi ama hayati tehdit etmeyen semptomatik, özbakım kısıtlılığı	Hayati tehdit eden veya görme bozuklukları, acil yatış gerekliliği
<b>Adrenal yetmezlik</b>	Asemptomatik veya hafif semptomatik,	Orta semptomatik, ilaç tedavisi gerekli	Ciddi semptomatik, yatış gerekliliği	Hayati tehdit eden adrenal kriz, hipotansiyon, hipovolemik şok, karın ağrısı, kusma
<b>Kardiyo-toksisite</b>	Anormal kardiyak biyomarker veya EKG	Anormal tarama testleri ile hafif semptomatik	Orta aktivite ile ortaya çıkan orta dereceli test veya semptom	Hayati tehdit eden; dekompanse, yatış gerektiren

**Kısaltmalar:** GYA, günlük yaşam aktivitesi; ALT, alanin aminotransferaz; AST, aspartat aminotransferaz; VYA, Vücut yüzey alanı; ECG, elektrokardiogram; fT4, serbest T4; g, grams; HCC, hepatosellular karsinom; mUI/L, milli-international unite/litre; SJS, Stevens–Johnson sendromu; T-Bil, Total Bilirubin; TSH, tiroid stimulan hormon; NUS, Normalin üst sınırı.

Semptomların erken tanınması ve hızlı müdahale, immünoterapiye bağlı toksisitenin yönetimi için temel hedeflerdir. İİYE’in çoğu grade 2 veya

daha düşük seviyededir. Tedavi ile ilişkili hafif yan etkilerde yakın takip ile İCİ tedavisine devam edilebilirken orta ve şiddetli yan etkilerde genellikle immünoterapi tedavisinin kesilmesi ile birlikte immünsüpresyon da gereklidir (12), Kortikosteroidler immünsüpresif tedavi için temel ilaçlardır. Kortikosteroid tedavisinin uygun sürede ve dikkatlice azaltılması, yan etkilerin tekrarını önlemek için önemlidir. Ciddi yan etki gelişen ve steroidlere 48-72 saat içinde yanıt vermeyen hastalarda ek immünsüpresif ajanların uygulanması gerekebilir. Bu durumda Anti-TNF- $\alpha$  tedavisinin erken başlatılması (72. saatte) önerilmektedir. Tedavi genel olarak tek dozdur. İkinci doz, hastalığın seyrine göre gerekli olabilir ve ilk dozdan 2 hafta sonra uygulanabilir. Diğer immünsüpresif tedavi ajanlarının içinde rituksimab, takrolimus, tosilizumab, siklosporin, siklofosfamid, metotreksat ve antiromatizmal ajanlar (örn. sülfasalazin, leflunomid), Mikofenolat mofetil, intravenöz immünoglobulin (IVIG) ve plazmaferez yer almaktadır (12).

Genel olarak, yaşamı tehdit eden bir İİYE (grade 4), immünoterapiye devam etmek için mutlak bir kontrendikasyon olarak kabul edilir. Grade 2 veya 3 İİYE'lerden iyileşen hastalar için, immünoterapi tedavisine yeniden başlamak giderek daha fazla kabul görmektedir. Ancak, immünoterapinin yeniden uygulanmasıyla birlikte yüksek oranda İİYE gelişme riski vardır ve bazen bu yan etkiler ölümcül olabilmektedir. Bu karar risk-fayda oranları dikkatlice değerlendirilerek hasta bazlı alınmalıdır.

### **İmmünoterapilerin Dermatolojik Yan Etkileri ve Yönetimi**

Dermatolojik yan etkiler, İCİ tedavilerinin en sık görülen immün ilişkili yan etkileridir (15). PD-1/PD-L1 blokajı ile tedavi edilen hastaların %30-40'ında ipilimumab ile tedavi edilen hastaların ise %50'sinde dermatolojik toksisite görülmekle birlikte bunların çoğu birinci ve ikinci derecedir (10). En sık görülen dermatolojik bulgular döküntü, kaşıntı ve vitiligodur (16). Bu yan etkilerin yanı sıra, mevcut psöriazis tablosunun ağırlaşması, cilt hastalığı olmayan kişilerde psöriasisiform ya da likenoid cilt döküntülerinin gelişmesi de söz konusu olabilir.

İCİ'ye bağlı gelişen dermatolojik yan etki tespit edilmesi halinde; ilk olarak cilt probleminde yol açabilecek enfeksiyon, ilaç kullanımı, diğer cilt hastalıkları ve sistemik hastalıkların dışlanması gerekmektedir. Mevcut dermatolojik bulgunun ciddiyeti, mukozal alanlar da dahil olmak üzere cildin dikkatli ve kapsamlı dermatolojik muayene ve hastanın genel durumunun (ateş, lenfadenopati vb) sistemik muayene ile değerlendirilmesi gerekmektedir (12). Lenfadenopati, yüzde veya ekstremitelerde distallerinde ödem olması ilaçla indüklenen hipersensitivite sendromunun (DRESS); pozitif Nikolsky işareti ise Stevens-Johnson sendromu (SJS) ya da toksik epidermal

nekrolizin (TEN) habercisi olabilir. Klinik şüphe varlığında lupus ya da dermatomyozit gibi otoimmün hastalıkları dışlamak amacıyla antinükleer antikor (ANA), SS-A/Anti-Ro ve SS-B/Anti-La gibi serolojik testlerin değerlendirilmesi önerilmektedir (12).

Döküntü ve/veya kaşıntı gibi birinci derece dermal toksisiteelerde, İCİ tedavisine devam edilmesi önerilmektedir (17). Semptomlar için topikal yumuşatıcılar, oral antihistaminikler ve/veya düşük potensli topikal kortikosteroidler kullanılabilir. İkinci derece dermal toksisiteelerde, İCİ tedavisine devam edilebilir ancak iyileşme için haftalık olarak hasta kontrol edilmelidir (17). Topikal yumuşatıcılar, oral antihistaminikler, orta-yüksek potensli topikal steroidler ile tedaviye ek olarak; cilt lezyonlarının yoğunluğuna göre, 1 mg/kg prednizon ya da eşdeğerinin başlanıp, en az 4 hafta süresince kullanılması önerilmektedir (17). Cilt toksisitesi düzelmezse, toksisite birinci dereceye dönene kadar İCİ tedavisine ara verilmelidir. 3. derece cilt toksisitesi izlendiğinde İCİ tedavisine derhal ara verilmelidir (17). Tedavide topikal yumuşatıcılar, oral antihistaminikler ve yüksek potensli topikal steroidlerle birlikte semptomların şiddetine göre 0,5-1 mg/kg sistemik kortikosteroid (metilprednisolon) uygulanması açısından hasta değerlendirilmelidir (17). Dördüncü derece cilt toksisitesi yaşamı tehdit eden süperenfeksiyonla ilişkili papülopüstüler döküntü, Stevens-Johnson sendromu, TEN veya yoğun bakım ünitesine (YBÜ) kabul gerektiren büllöz dermatit durumunda, İCİ tedavisinin derhal acilen kesilip hastaların acilen hastaneye yatırılmasını ve bir dermatolog gözetimi altına tedavi edilmelidir (17). Cilt yan etkileri birinci derece düzeyine gerilediğinde şayet hastanın tek tedavi seçeneği İCİ ise tedavinin yeniden başlanması denenebilir.

### **İmmünoterapilerin Gastrointestinal Sistem Yan Etkileri ve Yönetimi**

İCİ tedavisi esnasında ishal/kolit ve hepatotoksisite nispeten sık karşılaşılan yan etkilerdendir. Tedavi süresince düşük gradeli bulantı sık görülmesine rağmen, grade  $\geq 3$  olaylar nadirdir ve hastaların %2'sinde meydana gelir. Gastrit, duodenit, özefajit ve aftöz ülserler gibi üst GIS ilişkili yan etkiler daha nadir izlenen yan etkilerdir (18).

İshal ve kolit, immünoterapi alan hastalarda oldukça sık karşılaşılan ve dermatolojik yan etkilerden sonra en sık bildirilen ikinci İİYE'dir. Tedaviye başladıktan sonra 6-8 hafta içinde semptomlar gelişir (19-21). Kolit seyrinde; karın ağrısı, kramp, bulantı, sulu, kanlı veya mukuslu dışkılama, bazen kabızlık gibi bağırsak alışkanlıklarında değişiklikler, ateş, abdominal distansiyon görülebilir. Tanı ve tedavi yaklaşımları semptom şiddetine göre planlanır.

Genel olarak grade 2 veya üstü kolit semptomları varlığında; ayırıcı tanı için metabolik ve enfeksiyöz nedenlere yönelik akut faz reaktanı gibi kan tetkikleri, serolojik testler ve . gaita tetkikleri istenmelidir (12). Yine kortikosteroid dirençli vakaları ve infliksimaba erken başlama gerekliliğini öngörebilmek için abdomene yönelik bilgisayarlı tomografi (BT) ve GIS endoskopisi açısından değerlendirilmelidir. Tedaviye başlamak için tüm sonuçların beklenmesine gerek yoktur.

Kortikosteroidler, GIS ilişkili İİYE'lerinde ilk tercih edilecek immünsupresif ilaçtır. İmmünoterapiye yeniden başlanmadan önce, semptomların azalması ile birlikte kortikosteroid azaltılarak kesilmelidir. Bununla birlikte 48-72 saat içinde steroide yanıt vermeyen hastalar için, ek bir immünosupresan ajanın başlatılması gerektiği akılda tutulmalıdır (22, 23). Bu ajanlardan biri tümör nekroz faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) inhibitörüdür. İnfliksımab genellikle tek doz uygulanmasına rağmen, tekrarlayan dozlara ( 5-10 mg/kg 0, 2 ve 6. haftalar) ihtiyaç duyulabilir (22).

Grade 1 ishal/kolit, semptomatik olarak yönetilebilir. İmmünoterapiye ara verilmesi düşünülmelidir, ancak şart değildir. Dehidratasyon gelişimi açısından hasta yakın takip edilmelidir. Anti-motilite ajanlar başlanabilir (22). Lopermid ishal başladığında 4 mg ile başlanır, sonrasında her defekasyondan sonra 2 mg olacak şekilde devam edilir. Günlük doz 16 mg'a kadar çıkabilir. Difenoksilat/atropin sülfat için önerilen başlangıç dozu dört tablettir; takiben her altı saatte iki tablet ile devam edilir. 2-3 gün içinde düzelme sağlanamazsa enfeksiyöz nedenler araştırılmalıdır. Enfeksiyöz neden bulunamazsa devam eden veya ilerleyen semptomları değerlendirmek için gaytada laktoferrin ve kalprotektin testi gibi intestinal inflamasyonu gösteren testler yapılabilir. Testler negatif saptanırsa mevcut grade 1 yaklaşıma ek olarak tedaviye mesalazin günlük total doz 1,5-3,0 gr olacak şekilde 3 eşit dozlama ile eklenebilir. Eğer testlerin ikisinden birisi pozitif saptanırsa ve enfeksiyon dışlanmışsa grade 2 ishal/kolit gibi tedavi planlanmalı ve endoskopi için değerlendirilmelidir (22).

Grade 2 veya üstü ishal/kolitte, İCİ tedavisine semptomlar grade 1'e gerileyene kadar ara verilmelidir. Hasta dehidratasyon veya elektrolit dengesizliği açısından değerlendirilmelidir. Enfeksiyöz nedenler dışlanmışsa, anti-motilite ajanlar kullanılabilir. Grade 2 kolit bulguları devamlılık gösterir ise kortikosteroid tedavisine başlanmalıdır. Glukokortikoidler, prednizon 1 mg/kg/gün olacak şekilde verilir ve hastanın semptomları grade 1 veya daha hafif olana kadar devam edilir. Steroid tedavisine yanıt alınan, semptomları grade 1 ve altına düşen vakalarda, kortikosteroidler 4-6 hafta boyunca azaltılarak kesilirken, immünoterapiye yeniden başlanabilir. Steroid tedavisine 2-3 gün içinde cevap olmazsa, glukokortikoid dozu 2 mg/kg/gün'e çıkartılır.

Yine yanıt elde edilemeyen hastalarda gecikmeden BT ile görüntüleme ve kolonda ülserasyonu gösterebilecek alt GİS endoskopisi ile tarama yapılması düşünülmeli ve tedaviye infliksimab veya vedolizumab eklenmesi değerlendirilmelidir(12,22). Steroidin kesilemediği, semptomların grade 1 ve altına düşmediği durumlarda, 10 mg/gün prednizon eş değeri düşük doz kortikosteroid ile birlikte anti PD-1/PDL-1 ajanlara yeniden başlanabilir (12).

Grade 3 kolit gelişmesi durumunda, İCİ'leri kesilerek yüksek doz glukokortikoid (prednizon 1-2 mg/kg/gün veya metilprednizolon 1- 2 mg/kg/gün) tedavisi başlanır. Grade 3 kolit varlığında, dehidratasyon ve elektrolit imbalansı durumuna göre hastaneye yatırılarak izlem yapılabilir. Anti CTLA-4 tedavisinin kalıcı olarak kesilmesi değerlendirilmelidir. Grade 3 de toksisite grade 1 ve altına geriledikten sonra ise anti PD-1/PDL-1 ajanların yeniden başlanması düşünülebilir. Semptomlar tedaviye rağmen  $\geq 3-5$  gün sürer ise infliksimab (5-10 mg/gün 0. 2. ve 6. haftada) kullanılabilir. Semptomlar iyileştikten sonra nüks eder ise intravenöz (iv) kortikosteroid veya infliksimab (5-10 mg/gün 0. 2. ve 6. haftada) kullanılmalıdır (22).

Grade 4 toksisitede tüm immünoterapiler kalıcı olarak kesilir (12). Hastalar hastanede izleme alınarak, yüksek doz glukokortikoid (iv metilprednizolon 1-2 mg/kg/gün) başlanır. Semptomlar grade 1'e geriledikten sonra steroid dozu bir aydan daha kısa olmayacak şekilde azaltılarak kesilir. Grade 4'te 2-3 gün içinde tedaviye cevap olmazsa, kortikosteroide devam edilerek tedaviye infliksimab eklenmesi değerlendirilmelidir. Infliximab, 5-10 mg/kg dozunda uygulanır. Genellikle tek doz uygulamada yanıt elde edilir. Daha uzun süreli infliksimab gerektiren dirençli ve/veya TNF- $\alpha$  bloker kullanımı kontrendike olan hastalar için, alternatif ajan olarak vedolizumab (300mg/gün 0.,2. ve.6. haftalarda) kullanımı önerilebilir. İnfliksimab veya vedolizumab tedavisine dirençli kolitlerde tofacitinib 2x10 mg başlanıp semptom seyrine göre göre devam edilir (12).

### Hepatotoksisite

Karaciğer toksisitesi genellikle tedavinin başlangıcından 8-12 hafta sonra gelişir (24). Hepatotoksisitenin en yaygın şekli aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferazın (ALT) yüksekliği ile tanımlanan bilirubin yükselmesinin eşlik edebileceği hepatoselüler hasardır. Bu enzimlerdeki her hangi bir yükseklik durumunda akla hepatotoksisite getirilmelidir (25). Bu tabloya bazen ateş eşlik edebilir. Radyolojik olarak BT ile hafif hepatomegali, periportal ödem veya periportal lenfadenopati dışında pozitif bir bulgu tespit edilemez. Viral hepatit taraması, immünoterapiye başlamadan önce mutlaka yapılmış olmalıdır. ALT, AST ve bilirubin her tedaviden önce izlenmelidir.

Grade 2 veya daha yüksek hepatotoksisite geliştiğinde, bu tabloya neden olabilecek viral hepatitler özellikle kolestatik paternin eşlik ettiği durumlarda yeni veya progrese olmuş kanser metastazları, biliyer obstrüksiyonlar gibi nedenler gözden geçirilmeli, kullanılan başka ilaçlar ve alkol gibi hepatotoksik ajanlar kesilmelidir. Diğer nedenleri dışlamak için ultrasonografi (USG), BT veya manyetik rezonans görüntüleme (MRI) yapılabilir.

Hafif (grade 1) hepatotoksisitede haftada 1-2 kez transaminaz ve bilirubin bilirubin takibi yeterlidir. İÇİ tedavisine, sık aralıklarla transaminaz ve bilirubin takibi ile devam edebilir veya laboratuvar değerlerinin yönünü takip etmek için ara verilebilir. immünoterapi kesilmesine rağmen devam eden hepatit tablosunda kortikosteroid kullanılması önerilir (22).

Orta (grade 2) hepatotoksisitede grade 1 veya daha altına inince yeniden devam edilmek üzere İÇİ tedavisi geçici olarak kesilmeli ve 0,5-1 mg/kg/gün prednizon veya eş değeri kortikosteroid tedavisi başlanmalıdır. Grade 2 hepatotoksisitenin takibinde, kortikosteroid dozu  $\leq 10$  mg/gün'e kadar azaltılmış ve transaminazlar grade 1 veya daha altına inmiş ise İÇİ tedavisine devam edilebilir (22).

Ciddi ve hayatı tehdit eden (grade 3-4) hepatotoksisitede İÇİ tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir. Hastalar hastaneye yatırılarak izlenmeli, izleme sıklığı günde bir veya grade 4'te her gün olacak şekilde ayarlanmalıdır. Grade 3'te 1-2 mg/kg, grade 4 için 2 mg/kg/gün iv olacak şekilde metilprednizon veya eş değeri kortikosteroid başlanmalıdır (12,25). Transaminaz değerleri grade 1 düzeyine gerilediğinde, azaltarak kesmek için gerekli optimal süre net olmamakla birlikte steroid tedavisinin 4-6 hafta içerisinde kesilmesi önerilir. Steroidin kesilmesi sonrası transaminazların yeniden yükselmesi ve tekrar steroid tedavisi ihtiyacı bazı vakalarda görülebilir. İÇİ ile ilişkili hepatit vakalarının çoğu, kortikosteroid tedavisine iyi yanıt verir. Ancak nadiren de olsa hepatotoksisite steroid tedavisine dirençli olabilmektedir. Tedaviye başladıktan 3 gün sonra iyileşme yönünde değişim olmayan kortikosteroid refrakter vakalarda steroide ek olarak mikofenolat mofetil (MMF) (12 saatte bir 500-1000 mg) veya azotioprin (50 mg/gün ile başlanıp 2 mg/kg'a kadar çıkılabilir) gibi immünsupresanlar tedaviye eklenebilir (22,26,27). İmmün aracılı hepatitte infliximab hepatotoksisite riski nedeniyle tercih edilmemelidir. Grade 2 ve üstü hepatotoksisiteye, normalin üst sınırının (ULN) 1.5 katından fazla (Gilbert's sendromu dışlandıktan sonra) olan bilirubin yüksekliği eklenirse, hastaya 2 mg/kg/gün prednizon başlanmalı, takip yaklaşımı ciddi hepatotoksisite (grade 3-4) gibi olmalı, İÇİ tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir (22)

### **Pankreatit**

İmmünoterapi ilişkili akut pankreatit literatürde bildirilmiştir, ancak nadirdir. İCİ tedavisi ile amilaz ve/veya lipaz yüksekliği ortaya çıkabilir. Ancak tipik olarak asemptomatik ve klinik olarak pankreatit şüphesi olmadıkça, asemptomatik hastalarda rutin tetkik edilmesi önerilmez. Grade 3-4 serum amilaz ve/veya lipaz yüksekliği dirençliyse kontrastlı abdomen BT veya Manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP) yapılabilir (22). Serum amilaz ve lipaz seviyesinde asemptomatik yükselme olan hastalarda glukokortikoid tedavisi endikasyonu yoktur. Amilaz ve lipaz değerlerinin normalin üst sınırının (ULN) >3 katı olmasına ek olarak, klinik veya görüntüleme pankreatit bulguları eşlik eden vakalarda immünoterapinin kesilmesi düşünülebilir. Klinik olarak pankreatit tablosunun eşlik ettiği grade 3 ve 4 amilaz ve/veya lipaz yüksekliğinde İCİ hemen kesilmeli ve grade 3'te 0.5-1 ve grade 4'te 1-2 mg/kg/gün olacak şekilde metilprednizolon veya eş değeri kortikosteroid başlanmalıdır (22).

### **İmmünoterapilerin Akciğer Yan Etkileri Ve Yönetimi**

Bildirilen tüm İİYE'ler arasında yan etki ilişkili ölümlerin %30'undan tek başına sorumlu olan pnömonitdir (28). Pnömonit, küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) hastalarda daha sık meydana gelir ve daha hızlı bulgu verebilir (29). Pnömonitin tanımı, bir göğüs röntgeninde yeni ortaya çıkan infiltrasyon ve ilgili solunum semptomlarının olması ve bu semptomların balgam ve/veya bronkoalveolar lavaj (BAL) ile ek nedenlerin ekarte edilmesine dayanır (30). Yani enfeksiyon olmaksızın yeni ortaya çıkan dispne/solunumsal semptomlar ve görüntüleme infiltrasyonların saptanması pnömoniti düşündürmelidir.

İmmün ilişkili pnömonit semptomlarına bakıldığında özellikle dispne ve kuru öksürükten oluşmaktadır. Ayrıca ateş, göğüs ağrısı, nefes darlığı, yorgunluk veya solunum yetmezliği görülebilir. Gerçek hayat verilerinde, KHDAK hastalarında pnömonit görülme sıklığı %4.8-39.3 oranında görülmektedir (28). Pnömonitin başlamasına kadar geçen medyan süre yaklaşık 2,8 aydır ve genel aralık 9 günden 19,2 aya kadar değişmektedir (28). İmmün ilişkili pnömonit tedavi kesildikten uzun süre sonra da ortaya çıkabilir. Pnömonit insidansı PD-1/PDL-1 inhibitörleri ile CTLA-4 inhibitörlere göre 1,5-2 kat daha yüksek ve kombinasyonlarında risk yaklaşık 3 kat artmış (%3-10) olarak saptanmaktadır (12). Kemoterapi ve immünoterapi kombinasyonlarında da pnömonit gelişme riski daha fazladır. Tedavi-naif hastalarda daha sık görülmektedir (12).

Radyolojik spesifik bir bulgu yoktur fakat çoğunlukla alt lobları tutan farklı boyutlarda nodüller opasite artışları, buzlu cam infiltrasyonlarıyla

kendini gösterir. Ayrıca akut interstisyel pnömoni (AIP), akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), diffüz alveolar hasar (DAD), kriptojenik organize pnömöni (OP), nonspesifik interstisyel pnömoni, aşırı duyarlılık pnömonisi (HP), bronşiyolit, radyasyon hatırlama pnömonisi ve sınıflandırılmamış tip olarak radyolojik bulgulara neden olabilir. Spesifik klinik ve radyolojik bulgusu olmadığı için tanı koymak oldukça zordur ve dışlama tanısıdır. Ayırıcı tanılar arasında, pulmoner emboli, tümör progresyonu, lepidik veya lenfanjitik yayılım, radyasyon pnömöniti, sekonder enfeksiyonlar, akut kalp yetmezliğine bağlı akciğer ödemi, fulminan miyokardit düşünülmeli ve ekarte edilmelidir. Tüberküloz (TB) pnömonisi, aspergilloz pnömonisi, sitomegalovirüs pnömonisi (CMVP) ve Pneumocystis jirovecii pnömonisi (PJP) dahil olmak üzere fırsatçı pulmoner enfeksiyonlar önde gelen ayırıcı tanılar arasındadır. Erken dönemde yüksek çözünürlüklü toraks BT ile değerlendirme, kanda enfeksiyon belirteçleri (hemogram, sedimantasyon, CRP ve prokalsitonin), viral/bakteriyel/fungal mantar etken araştırılması (serolojik, kan, balgam, bronş aspirasyon kültürü) veya BAL uygulaması ile özellikle enfeksiyon kanıtlanması veya ekarte edilmesinde önem taşımaktadır (28).

Tanısı kesinleşmiş veya yüksek şüphe durumunda pnömonit tedavisine gecikme olmadan hemen başlanmalıdır. Grade 1 pnömonit olanlarda immünoterapi ajanına ara verilmelidir. Semptomlarda bozulma olana kadar hastanın takip edilmesi uygundur (22).

Grade 2 pnömonit olanlarda immünoterapi ajanı derhal kesilmeli, enfeksiyon şüphesi varsa antibiyotik başlanmalı, oral prednizolon 1 mg/kg başlanmalıdır. Tedaviye başlanmasına rağmen 48 saat sonra genel durumda iyileşme olmazsa grade 3 gibi tedavi edilmelidir (22).

Grade 3 pnömonit olan hastalar hastaneye yatırılmalı, immünoterapi ajanı durdurulmalı, yüksek çözünürlüklü toraks tomografisi, ve gerekirse bronkoskopi yapılması ve mikrobiyolojik dışlama yapılarak metilprednizolon 2-4 mg /kg iv başlamalıdır (22). 48 saat sonra genel durumda iyileşme olmazsa veya kötüleşme olursa infliximab 5 mg/kg veya mikofenolat mofetil 1-1.5 gr, günde 2 kez eklenmelidir. Solunum semptomlarda iyileşme olursa steroidler azaltılarak 6 haftadan önce olmamak kaydı ile kesilmelidir (22). Grade 1 ve 2 olanlarda günlük prednizolon ihtiyacı 10 mg altında indiğinde İCİ tekrar başlanabilir. Fakat grade 3 ve 4 pnömonit olanlarda İCİ bir daha başlanmamak üzere kesilmelidir. Grade 3 ve 4 pnömonit olanlarda atipik patojenleri de içeren geniş spektrumlu ampirik antibiyotik eklenmelidir (22).

### **İmmünoterapilerin Nörolojik Yan Etkileri ve Yönetimi**

İCİ-ilişkili nörolojik toksisite, santral ve periferik sinir sistemi boyunca gelişebilen, otoimmünite kaynaklı, genellikle de paraneoplastik sendromları



andıran klinik durumları içermektedir. İmmünoterapinin ortak onko-nöral antijenlere karşı antikörler geliştirmesi ya da hastada var olan otoimmün hastalığın aşıkâr hale gelmesi neden olabilmektedir (31). İmmün ilişkili nörolojik yan etkilerin tanınması ve teşhis edilmesi, spesifik semptomların olmaması nedeni ile oldukça zor olabilmektedir. Ayırıcı tanıda metastatik tutulumlar, paraneoplastik sendromlar, otoimmün hastalık alevlenmeleri, inme, vaskülit, bağ doku hastalıkları, ilaç reaksiyonları ve infeksiyonlar düşünülmesi; klinik ve tanusal tetkikler ile hastalar multidisipliner değerlendirilmelidir.

Nörolojik yan etki insidansı tek başına CTLA-4 inhibitörü ile %3,8, anti-PD1 ajanlar ile %6,1 ve immünoterapi kombinasyonu ile %12 olarak bildirilmiştir (32). Bu yan etkilerin çoğunun grade 1-2 baş ağrısı, disguzi, baş dönmesi-sersemlik hissi, duyuusal bozukluklar, periferel nöropati, konfüzyon ve hafıza bozuklukları olarak görüldüğü bildirilmiştir. Daha yüksek gradelili ( grade 3-4) yan etkiler ise %1'in altında sıklıkta mevcut olup baş ağrısı, menenjit, ensefalopati, Gulliane Barre-benzeri sendrom, periferel nöropati ve myastenik sendrom vakaları şeklinde prezente oldukları bildirilmiştir (32).

Genel olarak nörolojik İİYE'lerin medyan ortaya çıkma süresi yaklaşık 6 hafta olarak belirtilirken, yan etkinin düzelme zamanı 8 haftadan daha kısa olarak bildirilmiştir (33,34). İCİ tedavisi ile %0,1-0,2 oranında ensefalit geliştiği tahmin edilmektedir (31). Sıklıkla ilk bulgu nöbettir. Ancak konfüzyon, ataksi, anormal davranışlar ve bilinç değışiklikleri görülebilmektedir. Ensefalitin infeksiyöz nedenleri dışlanmalıdır. Grade 2 ve üzeri kliniği olanlarda immünoterapi kalıcı olarak kesilmeli, tekrar başlanmamalıdır. Ensefalit gelişen ve steroide cevap vermeyen durumlarda iv immünglobulin bölünmüş dozlarda total 2 mg/kg olarak kullanılabilir (35).

Aseptik menenjit gelişme sıklığı nadir olup ipilimumab tedavisi ile %0,1-0,2 olarak tahmin edilmektedir (36). Ateş ve eşlik eden baş ağrısı ile ortaya çıkar. Tedavi başlandıktan 1-7 hafta içinde gelişir. BOS analizinde artmış protein, lenfositik pleositoz, negatif sitopatoloji ve sterilite görülür. Hafif-orta düzey bir klinik tabloda immünoterapi durdurulması önerilirken, grade 3-4 yan etkide immünoterapi ajanının kalıcı olarak kesilmesi gerekmektedir. İnfektif etyolojiler dışlandıktan sonra 0,5-1 mg/kg/gün, ağır hastalarda 1-2 mg/kg/gün kortikosteroid tedavisi başlanmalıdır. Steroid tedavisiyle medyan 2 ayda düzelme görülür. Semptom yanıtı sağlandıktan sonra steroid dozları azaltılmaya başlanabilir, hafif-orta İCİ ilişkili aseptik menenjit vakaları için tamamen düzelme sonrası immünoterapi ajanının yeniden başlanması düşünülebilir (31).

De novo myastenik sendromlar immünoterapi tedavileri ile gelişebildiği gibi, mevcut myastenia graviste alevlenme de söz konusudur. De novo

hastalık gelişme sıklığı %0,1-0,2 olarak tahmin edilmektedir (37). Vakaların %70'inde asetilkolin reseptör antikolarlarının pozitifliği gösterilmiştir. Genel olarak birçok hastada akut motor semptomlar (oküler ve bulbar kasların tutulumu), proksimal kas güçsüzlüğü ve solunum kaslarının tutulumuna bağlı dispne mevcuttur. Hastalardan tanusal amaçlı asetilkolin reseptör antikolarları ve anti-kas spesifik tirozin kinaz antikolarları, CPK, aldolaz, anti-striational antikolar istenmelidir. ICPI ilişkili myastenik sendromun tedavisinde 20 mg/gün gibi düşük dozlarda prednizon tedavisi başlanması ve kademeli olarak 100 mg/günü geçmeyecek şekilde artırılması önerilmektedir. Yüksek doz steroidin semptomları artırabileceği bilinmeli ve dikkatli olunmalıdır.

Piridostigmin semptom şiddetine göre kademeli olarak artırılmalı, maksimum 120 mg'ı geçmemelidir. Hastanın kliniğinin hızlı kötüleşebileceği akılda tutulmalı, kliniği daha da kötüleştirebilecek beta bloker, kinolon grubu antibiyotikler, iv magnezyum gibi tedavilerin verilmesinden kaçınılmalıdır. Steroid refrakter olgularda plazmaferez, IVIG veya rituksimab tedavisi düşünülmelidir. İmmünoterapi ajanı kalıcı olarak kesilmelidir (34).

Guillain-Barre Sendromu (GBS) aksolomma üzerindeki ganglionlara karşı gelişen otoantikolar tarafından ortaya çıkan klinik tablodur. Genellikle bilateral-simetrik üst veya alt ekstremitelerde distalinde uyuşma ve kuvvet kaybı izlenir. Muayenede reflekslerin alınamaması tipiktir. Kranial sinirlerin tutumu, yüz felci, yutma ve solunum güçlükleri eklenebilir. Daha çok ipilimumab ile GBS benzeri sendrom bildirilmekle birlikte, anti-PD-1/PD-L1 ajanlara bağlı da görülebilmektedir. Spinal MRI, lomber ponksiyon, serum antigangliosid antikolar testleri GBS varyantları açısından istenmelidir. İmmünoterapi-ilişkili GBS benzeri sendromda, klasik GBS tersine, BOS'da ön planda artmış protein ve lökosit sayısı izlenir. Bu nedenle kortikosteroid uygulaması makul görünmekte ve total 2 mg/kg'a kadar IVIG/plazmaferez tedavisi yanında 1 gr/gün olarak 5 gün pulse steroid tedavisi başlanması önerilmektedir (31). İmmünoterapi ajanının yeniden başlanmaması ve tüm vakalarda kalıcı kesilmesi önerilmektedir. Hastalarda semptomlarda tamamen düzelme görüldükten sonra steroid dozu yavaş şekilde azaltılmalıdır (31).

İCİ ile tedavi edilen hastalarda tüm gradlarda periferik nöropati gelişme insidansı %5, grade 3-5 düzeyinde periferik nöropati görülme oranı %0,4 olarak bildirilmiştir (38). Periferik nöropati sıklıkla immünoterapinin kesilmesine ya da spesifik immünomodülatör ajanın eklenmesine gerek olmayacak düzeydedir. Ancak kranial sinirlerin tutulumu ile giden olgular da bildirilmiştir. Myenterik nörite sekonder gastrointestinal sistem perezisi, vaka bildirim düzeyinde nadir görülmekle birlikte fatal seyirli olabileceği, ileus ile başvuruda akılda tutulması gereken bir klinik durum olduğu ve bu hastalarda steroidin erken dönemde uygulanması gerektiği unutulmamalıdır (39).

Hastalarda nöropatinin diğer etyolojileri (almakta olduğu ilaçlar, enfeksiyon, metabolik ya da endokrin bozukluklar, vasküler, otoimmün patolojiler) göz önünde tutulmalıdır. Herhangi bir kranial sinir tutulumunda grade 2 etki gibi tedavi edilmelidir. Hafif-orta şiddetli vakalarda immünoterapi ajanı kesilip hastanın gözlenmesi, grade <1 düzeyine kadar 4-6 hafta boyunca olması eklenebilecek ağrı, güçsüzlük, yürüme güçlüğü, ataksi ya da otonomik değişiklik gibi semptomların takibi gereklidir. Hastalarda kliniğin ilerlemesi ve kötüleşmesi halinde ağrı palyasyonu için gabapentin, pregabalın ya da duloksetin başlanması ve hastalara 0,5-1 mg/kg/gün steroid tedavisi eklenmesi önerilmektedir. Gabapentinin 900 mg/gün 3 eşit dozda başlanır ve 3600 mg/güne kadar çıkarılabilir. Pregabalinin başlangıç dozu 150 mg/gün olup 600 mg/gün'e çıkarılabilir. Duloksetin için önerilen doz 60 mg/gün'dür Yüksek gradeli vakalar ise (grade 3-4) GBS gibi tedavi edilmelidir.

### **İmmünoterapilerin Böbrek Yan Etkileri ve Yönetimi**

Monoterapi ile renal yan etkilerin görülme sıklığı %2, kombinasyon ile %5 olduğu belirtilmektedir (40). İpilimumab tedavisinde daha erken ortaya çıkabilmekle birlikte genellikle tedavi sonrası 12-14 hafta içinde ortaya çıkmaktadır (41). İÇİ ilişkili akut böbrek hasarı (ABH) geliştiği düşünülen hastalarda ABH'ya neden olabilecek belirgin bir hemodinamik bozukluk ve diğer risk faktörlerinin olup olmadığı araştırılmalıdır. Hastalar hipertansiyon, idrar renginde koyulaşma, sık idrara çıkma, ödem, şuur değişikliği, bulantı gibi semptomlarla başvurabilirler. Ayırıcı tanıda dehidratasyon, sepsis, kontrast nefropatisi, nonsteroid analjezik kullanımı üriner obstruksiyon gibi kanser hastalarında akut böbrek hasarının (ABH) daha sık olan nedenler öncelikle değerlendirilmelidir. İÇİ ilişkili ABH açısından fikir verecek önemli bir durum cilt döküntüsü, kolit, tirodit gibi diğer İİYE'lerin varlığıdır. Ancak diğer İİYE'lerin olmaması İÇİ ilişkili ABH'yu tamamen dışlamaz (42). İÇİ ilişkili ABH ve glomerüler hastalıkların tanısı için böbrek biyopsisi altın standarttır. Ancak her hastada böbrek biyopsisi şart değildir. Akut interstisyel nefrit (AIN) en sık görülen patolojidir. Bildirilen diğer patolojiler arasında minimal değişiklik hastalığı ve lupus benzeri nefriti gibi glomerüler hastalıkların yanı sıra akut tübüler nekroz (ATN), trombotik mikroanjyopati de bulunur. Diğer nedenler dışlanabiliyor ve glomerüler hastalık düşünülüyor ise renal replasman tedavisi başlanabilir. Hiperpotasemi tedavisi, uygun sıvı replasmanı, elektrolit bozuklukları tedavisi, diyaliz tedavileri ampirik başlanılabilir.

Grade1-2 yan etki durumunda immünoterapi ajanına ara verilmelidir. Grade 3-4 yan etki durumunda immünoterapi tamamen kesilmelidir. Grade 2-3 yan etkiler düzeldikten sonra immünoterapi ajanı kullanımı gerekli ise 2

ay sonrasında yakın takip ile tekrar başlanabilir. Grade 2 ve üzeri toksisitede böbrek biyopsisi düşünülebilir. Grade 2 toksisitede 0.5-1 mg/kg steroid başlanmalı, bir haftada düzelme olmayan grade 2 ve başlangıçta grade 3-4 toksisite durumunda 1-2 mg/kg steroid verilmelidir. Toksikite  $\leq$ grade1'e gerilediği durumda 4-6 haftada steroid azaltılarak kesilmelidir. Steroide rağmen 4-6 günde halen devam eden  $>$ grade 2 toksisite varlığında azotiopirin, siklofosamid, infliksimab, mikofenolat gibi diğer immünsüpresif ajanlar nefrolog takibinde kullanılmalıdır.

### **İmmünoterapilerin Endokrin Yan Etkileri ve Yönetimi**

İmmünoterapi ilişkili endokrin bez otoimmünitesi tiroid, pitüiter, adrenal bezler ve pankreasta fonksiyon bozukluklarına sebep olabilir. Sonuç olarak hipo- hipertiroidi, hipofizit, tip 1 diyabet, primer adrenal yetmezlik ortaya çıkabilmektedir. Çeşitli immünoterapi ajanları ile farklı endokrin bozukluklar gözlemlenmiştir. Hipofizit ipilimumab tedavisi ile daha sık ilişkili iken tiroid disfonksiyonu PD-1/PDL-1 inhibitörleri kullanımında daha sık görülür (43). Primer adrenal yetmezlik, tip 1 diyabet gibi diğer yan etkiler daha az sıklıkla izlenmektedir (43). Genel olarak kombine immünoterapi tedavisinde endokrin bozuklukların görülme sıklığı artmaktadır. İpilimumab tedavisinde endokrin bozuklukların median başlama zamanı 1.75 ay ile 5 ay; PD-1/PDL-1 inhibitörlerinde ise 1.4 ay ile 9 ay arasında değişmektedir (43).

Tiroid fonksiyon bozukluğunun takibi için tedavi başlangıcında ve sonraki 4-6 haftada TSH ve T4 ölçümü yapılmalıdır. Asemptomatik ve testleri normal olan hastalarda bu süre 12-18 haftaya çıkarılabilir. T4 normal TSH yüksek olduğu subklinik hipotiroidi durumunda immünoterapiye devam edilerek TFT takibi yapılabilir. TSH  $>$ 10mIU/L durumunda levotiroksin tedavisi başlanmalıdır. TSH'nun yüksek, T4'ün düşük olduğu aşikâr hipotiroidi tedavisinde levotiroksin dozu 25-50 µg/gün gibi düşük bir dozda başlatılır ve 25 µg/gün şeklinde doz artışı ile titre edilir (22). Potansiyel adrenal krizi önlemek için levotiroksin başlamadan önce adrenal yetmezlik ekarte edilmelidir. Adrenal yetmezlik varsa önce steroid başlanmalıdır. T4 düşüklüğüne eşlik eden düşük ya da normal TSH varlığında hipofizer yetmezlik araştırılmalıdır (22).

Tiroidite bağlı gelişen hipertiroidi, sonrasında sıklıkla hipotiroidiye ilerler. Semptomatik tirotoksikozda propranolol gibi  $\beta$  blokerler kullanılabilir. Metimazol ya da propiltiyourasil gibi antitiroid ilaçlar etkisiz olacağından önerilmemektedir. Hastalar takip eden süreçte hipotiroidi ve levotiroksin replasman tedavisi açısından takip edilmelidir (22). Hipofizit, immün kontrol noktası inhibitörleri ile görülen hipofiz fonksiyon bozukluğu (hipopituitarizm) ile karakterize hipofiz bezi inflamasyonudur. Hipofizit insidansı kul-

lanılan tedavi rejimine ve kullanılan ajana göre değişmektedir. Kombinasyon tedavisinin (%7.7-10.5), anti-CTLA-4 (%1.8-5.6) veya anti- PD-1 (%0.3-1.1) ajanlar ile monoterapiden daha yüksek bir hipofizit insidansı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (44,45). İmmün ilişkili hipofizitin (İH) en sık görülen semptomları, halsizlik, yorgunluk, baş ağrısı, bulantı, iştahsızlık, üşüme ve baş ağrısıdır. Nadiren konfüzyon veya görme bozukluğu olabilir (46). Bununla birlikte, hastaların çoğu asemptomatiktir. Hiponatremi ve hipoglisemi en sık görülen laboratuvar bulgularıdır. Çoğu hastada kortikotropin, tirotropin ve gonadotropin sekresyonunu etkileyen çoklu hormon eksikliği olmakla birlikte izole ön hipofiz hormon eksikliği de olabilir (47). En sık izole kortikotropin eksikliği görülür ve çoğu vakada geri dönüşümsüzdür (48). Arka hipofiz tutulumu çok nadirdir, İH'nın başlangıç aşamasında, özellikle anti-CTLA-4 alan hastalarda; hipofize yönelik MR'de büyüme, sap kalınlaşması ve kontrast artışı gibi bulgular gözlenebilir (43). Bazı hastalarda, empty sella görülebilir (43). Ancak normal hipofiz MR bulguları İH'yı dışlamaz (12). MR bulgusu ile birlikte bir hipofiz hormonu eksikliği (TSH veya ACTH) veya baş ağrısı ve diğer semptomların varlığında en az iki hipofiz hormonu eksikliği olması İH tanısı koymak için yeterlidir (18). İH, yüksek doz glukokortikoidlerle yapılan tedavilere rağmen çoğu zaman kalıcı hipopituitarizm ile sonuçlanır. Bu nedenle yüksek doz glukokortikoidler sadece adrenal kriz, şiddetli baş ağrıları ve hipofiz büyümesi ve optik kiazma kompresyonu nedeniyle görme kaybı olan seçilmiş hastalarda önerilir (12,18). Hastaların çoğunda uzun süreli hormon replasmanı yeterlidir. Yeni gelişen, semptomatik İH'sı olan hastalarda immünoterapiye ara verilmelidir. Hormon replasman tedavisiyle klinik olarak stabil olan hastalarda immünoterapi yeniden başlatılabilir (49).

İmmünoterapi ilişkili diabetes mellitus (DM) başlangıç zamanı, tedavi başladıktan 4 hafta ile 1 yıl arasında değişmektedir (50). Genel olarak otoimmün tip 1 DM ile benzerliklere sahiptir. Pankreasa karşı otoantikörler gelişir. İmmünoterapi ilişkili DM olan hastalar çoğunlukla hiperglisemi ve diyabetik ketoasidoz (DKA) belirti ve semptomları ile başvururlar (51). Düşük C-peptid düzeyleri, immünoterapi ilişkili DM için uyarıcıdır. Hastalarda yakın kan şekeri takibi ile immünoterapi ilişkili DM gelişimi erkenden tanınabilir. Diyabetik ketoasidoz uygun mayi, elektrolit ve insülin infüzyonu ile tedavi edilmelidir (12). Diğer immün ilişkili yan etkilerin aksine immünoterapi ilişkili DM'de glukokortikoidler kullanılmaz. Kan şekeri regülasyonu sağlandıktan sonra immünoterapi tedavisinin yeniden başlatılması düşünülebilir. Hastalar genellikle uzun süreli insülin tedavisine ihtiyaç duyarlar. Hastanın kan şekeri düzeyine göre ayarlanmış dozda bazal-bolus ya da miks insülinler tercih edilebilir (12).

İmmünoterapi ilişkili adrenal yetmezlik, glukokortikoid ve mineralokortikoid eksikliği ile beraber yüksek plazma ACTH seviyeleri ile karakterizedir. İmmünoterapi tedavisi alan hastalarda çok nadir görülen bir yan etkidir (47). Hastaların ortanca yaşı 52 ve %60'ı erkektir (47). Semptomların ortalama başlangıç tarihi immünoterapi başlanmasından 10 hafta sonradır (47). Hastalarda primer ve sekonder adrenal yetmezlik birbirinden ayrılmamıştır. Primer adrenal yetmezlikte sekonder adrenal yetmezlikten farklı olarak mineralokortikoid eksikliği de olması nedeniyle hiponatremi ve hiperkalsemi daha sık görülür. Bu yüzden bu hastaların yerine koyma tedavisinde mineralokortikoid replasmanı da mutlaka yapılmalıdır (52). Primer adrenal yetmezlik şüphesi olan hastalarda ACTH ve kortizol düzeyleri kontrol edilmelidir. Düşük sabah kortizolü ( $\leq 5 \mu\text{g/dL}$ ) olan hastalarda ACTH yüksekse primer adrenal yetmezlik düşünülmelidir. Primer adrenal yetmezlik tanısının netleştirilemediği şüpheli durumlarda synacthen stimülasyon testi ayırıcı tanıda kullanılabilir. Adrenal yetmezliğin klinik semptomları olan akut hastalarda hidrokortizon ile ampirik tedavi geciktirilmeden başlanmalıdır. Kortikosteroidlerin tipik stres dozu, 100 mg hidrokortizon iv ve ardından 6 saatte bir 50 mg hidrokortizonu içerir. Hastanın klinik durumu düzeldikçe oral hidrokortizon günlük 15-25 mg olacak şekilde kademeli olarak bazal steroid dozlarına inilebilir (53). Aldosteron eksikliği olan hastalarda fludrokortizon ile mineralokortikoid yerine koyma tedavisi yapılmalıdır. Bu hastalarda uzun süreli glukokortikoid ve mineralokortikoid yerine koyma tedavisi endikasyonu vardır. Hastaların abdominal görüntülemeleri, adrenal inflamasyon veya adrenal atrofi ve bilateral adrenal metastaz ayırıcı tanısı için gereklidir (53).

### **İmmünoterapilerin Kardiyovasküler Yan Etkileri Vve Yönetimi**

Sırasıyla anti-PD1, anti-PDL-1 ve anti-CTLA-4 etkili ajanlarla tedavi edilenlerde %70, %40 ve %80 oranında kardiyovasküler advers olaylar görülür (54). Ciddi kardiyovasküler yan etkilere bağlı tedaviyi bırakma oranı yüksektir ve %40'a kadar çıkabilmektedir (54).

Kardiyovasküler yan etkilerin olası nedenleri, miyokarddaki doğal T hücrelerinin aşırı aktivasyonunun doğurduğu immün disregülasyon, anti-tümör T hücrelerinin miyokarda sunulan antijenlerle çapraz reaksiyona girmesi, sitokin salınımına yol açan sistemik immün yanıt ve lokal inflamasyondur (54). Hastalar yorgunluk, kas ağrısı, göğüs ağrısı, nefes darlığı ve senkop gibi çok çeşitli semptomlarla başvurabilirler.

İÇİ ilişkili miyokarditin mortalitesinin %38-46 olduğu bildirilmiştir (55). Miyokarditten şüphelenildiğinde kardiyak enzimler, EKG ve ekokardiyografi bulguları yol gösterici olur. İÇİ ilişkili miyokardit asemptomatik

troponin yüksekliğinden fulminan seyirli miyokardite kadar uzanan bir spektrumda olabilir. Tanı çoğunlukla klinik ile konulur. İCİ ilişkili miyokarditlerin %94'ünde NT-pro-BNP yüksekliği, %66'sında da troponin yüksekliği saptanmıştır (55). EKG non-spesifik bulgular ortaya koyduğu için tanısallığı düşüktür. En sık atrial ve ventriküler aritmiler ve ileti kusurları gözlemiştir. Ekokardiyografi mutlaka yapılması gereken bir tetkiktir; ancak %50'ye kadar hastada sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) normal olabilir (55). Kardiyak MR miyokardın değerlendirilmesinde önemli bir yere sahiptir, ancak daha önceki çalışmalar İCİ ilişkili miyokardit için düşük sensitivite ortaya koymuştur (56). Grade 1 üzerinde İCİ ilişkili kardiyak advers olaylarda İCİ kesilmesi, acilen immünsüpresif tedaviye başlanması ve gereğinde kardiyolojik destek tedavilerin verilmesi önerilmektedir (12). Günlük yüksek doz kortikosteroidler (1-2 mg/kg) tercihen ilk 24 saat içinde başlanmalı ve 4-6 hafta boyunca verilmelidir (12). Fulminan seyirli vakalar ve steroide dirençli vakalarda mikofenolat mofetil, antitimosit globülin (ATG) ve infliksimab da tedavide yeri olan ajanlardır (54). Ancak İnfliksimabın kardiyak yetmezliği presipite edebileceği nedeni ile orta ve ağır kardiyak yetmezlikte kullanımı kontrendikedir (57). Dirençli durumlarda plazmaferez yapılabilir. Literatürde CTLA-4 agonisti olan abatacept ve anti-CD52 monoklonal antikor alemtuzumabın da etkili olduğu vakalar sunulmuştur (54). Miyokardit sonrasında İCİ yeniden başlanması gerekiyorsa bunun multidisipliner bir yaklaşımla ele alınması gerekir. Kardiyotoksitenin ciddiyeti, immünsüpresif tedaviyle tedaviye verilen yanıt, mevcut kanserin tedavi edilebilirliği ve tedavi seçenekleri ile hasta tercihinin göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

İCİ ile ilişkili perikardiyal hastalıklardan en sık görüleni perikardiyal effüzyon olup tamponada ilerleyebilir. Akciğer kanseri nedeniyle immünoterapi alan hastalarda daha sık görülür. Klasik perikardiyal hastalıklarda olduğu gibi takibi ve tedavisi gibi yapılır.

Aritmik komplikasyonlar, ani kardiyak ölüm riskinde ve mortalitede artışa neden olmaları nedeniyle önem arz ederler (58). Atrial fibrilasyon miyokardit, perikardit, sistemik inflamasyon ya da tiroidit gibi diğer advers olaylara ikincil de olabilmektedir.

Son zamanlarda aterosklerotik plaktaki T hücrelerinde PD-1 seviyelerinin artmış olduğu ve İCİ İCİ tedavisi ile oluşan PD-1 inhibisyonunun T hücrelerini aktif hale getirip kardiyak iskemiye tetiklediği yönünde kanıtlar ortaya çıkmaya başlamıştır (59). Tedavisi standart akut koroner sendromlarla aynı şekilde yapılmaktadır (59).

İCİ ile tedavi edilen hastalarda vaskülit sıklığı artmış olmakla beraber en sık polimiyaljiya romatika ve temporal arterit görülmektedir (59). Klinik

çalışmada medyan süre 55 gün olduğu bildirilmiştir (59). Vaskülit şüphesi halinde tedavi hemen kesilip hızlıca immünsüpresif tedavi başlanmalıdır (57).

### SONUÇ

Günümüzde immünoterapi gerek monoterapi gerekse kemoterapi ile birlikte sıklıkla kullanılmaktadır. Gereğinden fazla aktive olan immün sistemin otoimmün kaynaklı ciddi sorunlara yol açabileceği akılda tutulmalıdır. Bu gibi durumlar geliştiğinde multidisipliner yaklaşım ile hastalar tedavi edilmelidir. Gereklik halinde kullanılan ajanın kesilmesi ve immünsüpresan ajanların kullanılması tedavinin esasını oluşturmaktadır.

### KAYNAKLAR

1. Blomberg OS, Spagnuolo L, de Visser KE. Immune regulation of metastasis: mechanistic insights and therapeutic opportunities. *Disease models & mechanisms* 2018; 11(10):dmm036236.
2. Weintraub K. Drug development: Releasing the brakes. *Nature* 2013; 504 (7480): S6-S8.
3. Özcan E GA, Çiçin İ. Kanser İmmünoterapisi ve immün kontrol noktası inhibitörlerinin kanser tedavisindeki yeri. *ankara türkiye klinikleri*; 2022.
4. Darvin P, Toor SM, Sasidharan Nair V, Elkord E. Immune checkpoint inhibitors: recent progress and potential biomarkers. *Experimental & molecular medicine* 2018; 50 (12): 1-11.
5. Kaushik I, Ramachandran S, Zabel C, Gaikwad S, Srivastava SK. The evolutionary legacy of immune checkpoint inhibitors. In: *Seminars in Cancer Biology*; 2022: Elsevier; 2022.
6. Marin-Acevedo JA, Dholaria B, Soyano AE, Knutson KL, Chumsri S, Lou Y. Next generation of immune checkpoint therapy in cancer: new developments and challenges. *Journal of hematology & oncology* 2018;11(1):1-20.
7. Goldberg MV, Drake CG. LAG-3 in cancer immunotherapy. *Cancer immunology and immunotherapy* 2010:269-278.
8. Marin-Acevedo JA, Kimbrough EO, Lou Y. Next generation of immune checkpoint inhibitors and beyond. *Journal of hematology & oncology* 2021;14(1):1-29.
9. Erol C. İmmünoterapilerin advers etkileri ve yönetiminde genel prensipler. In: Şendur MAN, editor. *İmmünoterapilerin Yan Etki Yönetimi*. *ankara: Türkiye Klinikleri*; 2022. p. 5-10.
10. Kumar V, Chaudhary N, Garg M, Floudas CS, Soni P, Chandra AB. Current diagnosis and management of immune related adverse events (irAEs) induced by immune checkpoint inhibitor therapy. *Frontiers in pharmacology* 2017;8:49.



11. Schadendorf D, Wolchok JD, Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, et al. Efficacy and safety outcomes in patients with advanced melanoma who discontinued treatment with nivolumab and ipilimumab because of adverse events: a pooled analysis of randomized phase II and III trials. *Journal of Clinical Oncology* 2017;35(34):3807.
12. Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, Lacchetti C, Adkins S, Anadkat M, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update. *Journal of Clinical Oncology* 2021;39(36):4073-4126.
13. Michot J, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *European journal of cancer* 2016;54:139-148.
14. [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm). In.
15. Villadolid J, Amin A. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. *Translational lung cancer research* 2015;4(5):560.
16. Belum V, Benhuri B, Postow M, Hellmann M, Lesokhin A, Segal N, et al. Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor. *European journal of cancer* 2016;60:12-25.
17. Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbonnel F, Wang Y, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Annals of Oncology* 2022;33(12):1217-1238.
18. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham Cr, Brogdon C, Dadu R, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *Journal for immunotherapy of cancer* 2017;5(1):1-28.
19. Weber JS, Dummer R, de Pril V, Lebbé C, Hodi FS, Investigators M. Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab: detailed safety analysis from a phase 3 trial in patients with advanced melanoma. *Cancer* 2013;119(9):1675-1682.
20. Wang Y, Abu-Sbeih H, Mao E, Ali N, Qiao W, Trinh VA, et al. Endoscopic and histologic features of immune checkpoint inhibitor-related colitis. *Inflammatory bowel diseases* 2018;24(8):1695-1705.
21. Bertrand A, Kostine M, Barnette T, Truchetet M-E, Schaefferbeke T. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. *BMC medicine* 2015;13(1):1-14.
22. Thompson JA SB, Brahmer J. Management of Immunotherapy-, Oncology RTNCPGi, Guidelines®). N. In.

23. Wang Y, Abu-Sbeih H, Mao E, Ali N, Ali FS, Qiao W, et al. Immune-checkpoint inhibitor-induced diarrhea and colitis in patients with advanced malignancies: retrospective review at MD Anderson. *Journal for immunotherapy of cancer* 2018;6(1):1-13.
24. Zhao L, Yang Y, Li W, Li T, Gao Q. Nivolumab-induced cytokine-release syndrome in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma: a case report and literature review. *Immunotherapy* 2018;10(11):913-917.
25. Reddy HG, Schneider BJ, Tai AW. Immune checkpoint inhibitor-associated colitis and hepatitis. *Clinical and Translational Gastroenterology* 2018;9(9).
26. Suzman DL, Pelosof L, Rosenberg A, Avigan MI. Hepatotoxicity of immune checkpoint inhibitors: an evolving picture of risk associated with a vital class of immunotherapy agents. *Liver International* 2018;38(6):976-987.
27. Tripathi A, Kaymakcalan MD, LeBoeuf NR, Harshman LC. Programmed cell death-1 pathway inhibitors in genitourinary malignancies: specific side-effects and their management. *Current Opinion in Urology* 2016;26(6):548-555.
28. Dae SA KF. İmmünoterapilerde akciğer
29. toksisitesi ve yönetimi. . In: MAN Ş, editor. İmmünoterapilerin Yan Etki Yönetimi. ankar: Türkiye Klinikler; 2022. p. 37-41.
30. Wang P-F, Chen Y, Song S-Y, Wang T-J, Ji W-J, Li S-W, et al. Immune-related adverse events associated with anti-PD-1/PD-L1 treatment for malignancies: a meta-analysis. *Frontiers in pharmacology* 2017;8:730.
31. Suresh K, Naidoo J, Lin CT, Danoff S. Immune checkpoint immunotherapy for non-small cell lung cancer: benefits and pulmonary toxicities. *Chest* 2018;154(6):1416-1423.
32. Kahraman S AM. İmmünoterapilerin nörolojik yan etkileri ve yönetimi. In: MAN Ş, editor. İmmünoterapilerin Yan Etki Yönetimi. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. p. 53- 60.
33. Cuzzubbo S, Javeri F, Tissier M, Roumi A, Barlog C, Doridam J, et al. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: review of the literature. *European Journal of Cancer* 2017;73:1-8.
34. Larkin J, Chmielowski B, Lao CD, Hodi FS, Sharfman W, Weber J, et al. Neurologic serious adverse events associated with nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone in advanced melanoma, including a case series of encephalitis. *The oncologist* 2017;22(6):709-718.
35. Touat M, Talmasov D, Ricard D, Psimaras D. Neurological toxicities associated with immune-checkpoint inhibitors. *Current opinion in neurology* 2017;30(6):659-668.
36. Williams TJ, Benavides DR, Patrice K-A, Dalmau JO, De Ávila ALR, Le DT, et al. Association of autoimmune encephalitis with combined immune checkpoint inhibitor treatment for metastatic cancer. *JAMA neurology* 2016;73(8):928-933.

37. Bot I, Blank CU, Boogerd W, Brandsma D. Neurological immune-related adverse events of ipilimumab. *Practical Neurology* 2013;13(4):278-280.
38. Loochtan AI, Nickolich MS, Hobson-Webb LD. Myasthenia gravis associated with ipilimumab and nivolumab in the treatment of small cell lung cancer. *Muscle & nerve* 2015;52(2):307-308.
39. Xu M, Nie Y, Yang Y, Lu Y-T, Su Q. Risk of neurological toxicities following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *The neurologist* 2019;24(3):75-83.
40. Appelbaum J, Wells D, Hiatt JB, Steinbach G, Stewart FM, Thomas H, et al. Fatal enteric plexus neuropathy after one dose of ipilimumab plus nivolumab: a case report. *Journal for Immunotherapy of Cancer* 2018;6(1):1-9.
41. Yüksel Ü. İmmünoterapilerin renal yan etkileri ve yönetimi. In: MAN Ş, editor. *İmmünoterapilerin Yan Etki Yönetimi*. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. p. 48-52.
42. Sise ME, Seethapathy H, Reynolds KL. Diagnosis and management of immune checkpoint inhibitor-associated renal toxicity: illustrative case and review. *The Oncologist* 2019;24(6):735-742.
43. Seethapathy H, Herrmann SM, Sise ME. Immune Checkpoint Inhibitors and Kidney Toxicity: Advances in Diagnosis and Management. *Kidney Medicine* 2021;3(6):1074-1081.
44. Kutlu Y BA. İmmünoterapilerin endokrin yan etkileri ve yönetimi. In: MAN Ş, editor. *İmmünoterapilerin Yan Etki Yönetimi*. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. p. 30-36.
45. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, Hodi FS, Min L, Krop IE, et al. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a systematic review and meta-analysis. *JAMA oncology* 2018;4(2):173-182.
46. Almutairi AR, McBride A, Slack M, Erstad BL, Abraham I. Potential immune-related adverse events associated with monotherapy and combination therapy of ipilimumab, nivolumab, and pembrolizumab for advanced melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in oncology* 2020;10:91.
47. Albarel F, Castinetti F, Brue T. Management of endocrine disease: immune check point inhibitors-induced hypophysitis. *European journal of endocrinology* 2019;181(3):R107-R118.
48. Tan MH, Iyengar R, Mizokami-Stout K, Yentz S, MacEachern MP, Shen LY, et al. Spectrum of immune checkpoint inhibitors-induced endocrinopathies in cancer patients: a scoping review of case reports. *Clinical diabetes and endocrinology* 2019;5(1):1-21.
49. Juszczak A, Gupta A, Karavitaki N, Middleton MR, Grossman AB. Ipilimumab: a novel immunomodulating therapy causing autoimmune hypophysitis: a case report and review. *Eur J Endocrinol* 2012;167(1):1-5.

50. Higham CE, Olsson-Brown A, Carroll P, Cooksley T, Larkin J, Lorigan P, et al. SOCIETY FOR ENDOCRINOLOGY ENDOCRINE EMERGENCY GUIDANCE: Acute management of the endocrine complications of checkpoint inhibitor therapy. *Endocrine connections* 2018;7(7):G1-G7.
51. Stamatouli AM, Quandt Z, Perdigoto AL, Clark PL, Kluger H, Weiss SA, et al. Collateral damage: insulin-dependent diabetes induced with checkpoint inhibitors. *Diabetes* 2018;67(8):1471-1480.
52. Kotwal A, Haddox C, Block M, Kudva YC. Immune checkpoint inhibitors: an emerging cause of insulin-dependent diabetes. *BMJ Open Diabetes Research and Care* 2019;7(1):e000591.
53. Trainer H, Hulse P, Higham CE, Trainer P, Lorigan P. Hyponatraemia secondary to nivolumab-induced primary adrenal failure. *Endocrinology, diabetes & metabolism case reports* 2016;2016(1).
54. Chang L-S, Barroso-Sousa R, Tolaney SM, Hodi FS, Kaiser UB, Min L. Endocrine toxicity of cancer immunotherapy targeting immune checkpoints. *Endocrine reviews* 2019;40(1):17-65.
55. Demir M YS, Kılıçkap S. . İmmünoterapilerin kardiyovasküler yan etkileri ve yönetimi. In: MAN Ş, editor. İmmünoterapilerin Yan Etki Yönetimi. Ankara: Türkiye Klinikleri;; 2022. p. 42-47.
56. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, Nohria A, Reynolds KL, Heinzerling LM, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Journal of the American College of Cardiology* 2018;71(16):1755-1764.
57. Zhang L, Awadalla M, Mahmood SS, Nohria A, Hassan MZ, Thuny F, et al. Cardiovascular magnetic resonance in immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *European heart journal* 2020;41(18):1733-1743.
58. Jain V, Bahia J, Mohebtash M, Barac A. Cardiovascular complications associated with novel cancer immunotherapies. *Current treatment options in cardiovascular medicine* 2017;19(5):1-10.
59. Escudier M, Cautela J, Malissen N, Ancedy Y, Orabona M, Pinto J, et al. Clinical features, management, and outcomes of immune checkpoint inhibitor-related cardiotoxicity. *Circulation* 2017;136(21):2085-2087.
60. Fernandez DM, Rahman AH, Fernandez NF, Chudnovskiy A, Amir E-aD, Amadori L, et al. Single-cell immune landscape of human atherosclerotic plaques. *Nature medicine* 2019;25(10):1576-1588.



## Kanserde Hedefe Yönelik Tedavi Yan Etkileri Yönetimi

**Dr. Öğr. Üyesi Mukaddes Yılmaz**

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Medikal Onkoloji Bilim Dalı, ORCID ID: 0000-0002-7927-8480

### ÖZET

*Tümör büyümesi ve progresyonunda etkisi olduğu düşünülen moleküler hedefleri etkilemek ve kontrol etmek için geliştirilen ilaçlar, hedefe yönelik tedavinin temelini oluşturur. Hedefe yönelik tedavi, kanser büyümesi ve gelişimine katkıda bulunan hatalı genleri, proteinleri veya doku ortamını hedef alan bir tedavi türüdür. Bu ajanların tek başlarına ya da kemoterapi ile birlikte kullanımları ile kanser tedavisinde yanıt oranları artmış, hastaların yaşam kalitesinde, sağkalım sürelerinde iyileşme görülmüştür. Buna rağmen bu ilaçlar hastalarda ciddi yan etkilere neden olabilmektedir. Bu yan etkilerin etkili bir biçimde yönetimi hastaların yaşam kalitesine ve tedavi başarısına anlamlı katkılar sağlamaktadır.*

**Anahtar Kelimeler:** Hedefe Yönelik Tedavi, Monoklonal Antikorlar, Tirozin Kinaz İnhibitörleri, Hormonal Tedavi, Yan Etki

### ABSTRACT

*Drugs developed to affect and control molecular targets thought to have an effect on tumor growth and progression form the basis of targeted therapy. Targeted therapy is a type of therapy that targets faulty genes, proteins, or the tissue environment that contributes to cancer growth and development. With the use of these agents alone or in combination with chemotherapy, the response rates in cancer treatment have increased, and the quality of life and survival times of the patients have improved. However, these drugs can cause serious side effects in patients. Effective management of these side effects makes significant contributions to patients' quality of life and treatment success.*

**Keywords:** Targeted Therapy, Monoclonal Antibodies, Tyrosine Kinase Inhibitors, Hormonal Therapy, Side Effect

## GİRİŞ

Moleküler hedefli tedaviler, kanser büyümesini, ilerlemesini ve metastazı engellemek için spesifik moleküllere yönelik ilaçlardır. Birçok moleküler hedefli tedavi, lösemi, meme, kolorektal, akciğer ve over kanserleri dahil olmak üzere sayısız kanser türünün tedavisinde önemli klinik başarı göstermiştir. Genel olarak küçük molekülü ilaçlar ve monoklonal antikorlar olarak iki ana başlıkta değerlendirilen hedefe yönelik ilaçların sayıları ve kullanıldığı alanlar her geçen gün artmaktadır. Hedefe yönelik tedaviler, hastalarda yüz güldürücü sonuçlar sağlarken, kemoterapötik ajanlar gibi ciddi yan etkilere de neden olabilirler. Sıklıkla halsizlik, asteni, ishal, hepatit, cilt sorunları ve saç-tırnak değişiklikleri görülebilmektedir. Bu bölümde kanser tedavisinde sık kullanılan hedefe yönelik ilaçların yan etki ve bunların yönetimi hakkında bilgi verilecektir.

### A. KÜÇÜK MOLEKÜL TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRLERİ

#### 1. BCR-ABL ve C-KİT Hedefli Tedavi (İmatinib)

İmatinib, küçük molekül tirozin kinaz inhibitörü olup Philadelphia kromozomunun kronik myeloid lösemide (KML) yapısal anormal gen ürünü olan BCR-ABL tirozin kinaz enzimini inhibe eder. Ayrıca trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), kök hücre faktörü (SCF), c-Kit ve ayrıca PDGF ve SCF'nin aracılık ettiği hücresel olaylar için de tirozin kinaz enzimini inhibe eder (1, 2). İmatinib, Ph+ yetişkin kronik faz KML hastalarının birinci basamak tedavisinde, rezeke edilemeyen ve/veya metastatik hastalıklı c-Kit (CD117) pozitif gastrointestinal stromal tümör (GIST)'lü hastalar ile lokalize hastalığın rezeksiyonunu takiben CD117 pozitif yüksek riskli GIST'in adjuvan tedavisinde kullanılır.

#### Yan Etkileri

##### Kemik İliği Baskılanması:

Özellikle nötropeni ve trombositopeni, KML tedavisinde kronik faza kıyasla daha yüksek dozlarda (>750 mg/gün) ve blast krizi veya akselere fazda daha yaygındır. Yönetim; imatinibin dozunun azaltılması, kesilmesi veya ertelenmesidir. Yan etkileri önlemek için granülosit koloni-stimülan faktörler (GCSF) de kullanılabilir (3). Hastalarda nötrofil sayısı normale (1500/mm<sup>3</sup>) ulaşana kadar GCSF uygulaması devam edilmelidir.

##### Ödem:

Genellikle hafif ile orta şiddettedir ve en sık periorbital veya alt ekstremitelerde. Plevral effüzyon, asit, pulmoner ödem ve yüzeysel ödemli veya ödemsiz hızlı kilo alımı şeklinde görülebilir. Periorbital ödem, intramüskü-

ler ödem ve serebral ödem dahil olmak üzere ciddi veya yaşamı tehdit eden ödem nadiren bildirilmiştir (4). Doza bağlı olarak (özellikle > 600 mg/gün) görünmektedir ve yaşlılarda ve kadın hastalarda daha sıktır. Ödem, interstisyel sıvı basıncını düzenleyen trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörünün inhibisyonundan kaynaklanabilir. Başlangıç haftalardan aylara kadar değişir. Tedavi; diüretikler, diğer destekleyici önlemler veya imatinib dozunun azaltılmasıyla büyük ölçüde semptomatiktir.

### **Hepatotoksisite:**

Şiddetli transaminaz veya bilirubin yükselmeleri (Grade 3-4) ile birlikte hepatotoksisite yaşamı tehdit edebilir (Tablo 1). Karaciğer testleri (transaminazlar, bilirubin, alkalın fosfataz) tedaviye başlamadan önce ve aylık olarak izlenmelidir. Yönetimi; imatinib dozunun azaltılması, ara verilmesi (medyan süre bir hafta) veya kesilmesidir (bu durum hastaların <%0,5'nde görülebilmektedir).

### **HBV Reaktivasyonu:**

Kronik HBV taşıyıcılarında ve belgelenmiş hastalığı olan hastalarda Hepatit B virüsü (HBV) reaktivasyonu bildirilmiştir. Bazı vakalar, karaciğer transplantasyonu veya ölüme yol açan akut karaciğer yetmezliği veya fulminan hepatiti içermektedir. HBV reaktivasyonunun mekanizması ve sıklığı bilinmemekle birlikte tedavi sırasında herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir ve BCR-ABL hedefli tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKI) bir sınıf etkisi olarak kabul edilir. Tedaviden önce HBV enfeksiyonu testi yapılmalı ve tedavi sırasında ve tedavi sonlandırıldıktan sonraki birkaç ay boyunca aktif HBV enfeksiyonu semptomlar ve laboratuvar testleriyle izlenmelidir (5). HBV enfeksiyonu pozitifleşirse HBV'ye yönelik tedavi başlanmalıdır.

### **Şiddetli Cilt Reaksiyonları:**

Şiddetli cilt reaksiyonları nadir olup çeşitli klinik özelliklerde ortaya çıkabilir. Ekzematöz (eritematöz) reaksiyonlar, eritroderma ve ekfoliyatif dermatit, döküntüler, pigmentasyon reaksiyonları, fotosensitizasyon, hemorajik kabarcıklar görülebilir. Başlangıç değişkendir ve erken, gecikmiş veya geç olabilir (6). Tedavi; dozun kesilmesi veya azaltılması, oral ve/veya topikal kortikosteroidler, antihistaminikler ve immünosupresanlar dahil olmak üzere büyük ölçüde semptomatiktir (6).

## **2. EGFR Hedefli Tedaviler**

EGFR (epidermal growth faktör reseptörü) hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu, apoptoz inhibisyonu, anjiogenez, invazyon ve metastazda etki-

li olan tirozin kinaz aktivitesine sahip transmembran bir proteindir. Ekzon 19 delesyonu (%45) ve ekzon 21 mutasyonu (%40-45) ve ekzon 18 mutasyonu (%5) en sık saptanan EGFR aktive edici mutasyonları olup tedaviye yanıt prediktörleridir (7). Erlotinib, afatinib, gefitinib, osimertinib, dakomitinib, lapatinib bu grup ilaçlardan en sık kullanılanlar arasındadır.

### **Yan Etkiler**

#### **Raş (Deri Döküntüsü):**

En sık görülen yan etkilerden biri döküntüdür. Genellikle yüz, boyun ve üst gövdede olmak üzere hafif ila orta derecede papülopüstüler döküntü, genellikle tedavinin ilk iki haftasında ortaya çıkar (8,9,10,11). Nadiren Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz vakalarının yanı sıra büllöz, ve ekfoliyatif cilt gelişimi de bildirilmiştir. Maksimum cilt hidrasyonunu desteklemek için, genel önlemler ılık suyla yıkamayı ve yağsız, alkol-süz yumuşatıcıların uygulanmasını içermelidir (12). Akne veya rozasea önleyici maddelerden kaçınılmalıdır. Bu maddelerin değişken etkinlikleri vardır ve kurutma özelliklerinin nedeniyle kuru ciltlerin kuruluk şiddetinin artmasına neden olabilirler. Hiperpigmentasyon insidansını artırabileceğinden güneşe maruz kalma en aza indirilmelidir. Güneşten koruyucu kremlerin kullanımı önerilebilir (12). Şiddetli cilt reaksiyonları olan hastalarda doz azaltılması veya tedavinin geçici olarak kesilmesi gerekebilir. Hastalarda uzun süreli veya şiddetli cilt reaksiyonları gelişirse, ilaç kalıcı olarak kesilmelidir (15,9,10,11).

#### **İnterstisyel Akciğer Hastalığı (İAH):**

Nadirdir; ancak potansiyel olarak ölümcüldür (9,13). İAH, pnömonit, interstisyel pnömoni, interstisyel akciğer hastalığı, obliteratif bronşiolit, pulmoner fibroz, akut solunum sıkıntısı sendromu veya akciğer infiltrasyonu olarak teşhis edilebilir. Çoğu vaka, önceki kemoterapi veya radyoterapi, önceden var olan akciğer hastalığı veya pulmoner enfeksiyonlar gibi kafa karıştırıcı faktörlerle ilişkilidir. İAH teşhisi konulursa tedavi kesilmeli ve İAH şüphesi varsa tedavi beklemeye alınmalıdır. Gerekliyse bronkodilatatörler ya da steroidler kullanılabilir.

#### **Diare:**

Afatinib alan hastaların %96'sında, dakomitinib alan hastaların %87'sinde ishal bildirilmiştir (13,14). Diyare başlangıcı genellikle tedavinin ilk 2 haftasında ortaya çıkar ve 3. derece diyare en sık ilk 6 hafta içinde gelişir. Dehidratasyon, böbrek yetmezliği ve ciddi elektrolit dengesizliği ile sonuçlanabilecek daha şiddetli diyare gelişimini önlemek için yakın izlem ve



erken müdahale şarttır. Şiddetli ishali olan hastalarda doz kesilmesi ve azaltılması veya tedavinin kesilmesi gerekebilir.

Diyare yönetimi için öneriler (15) : Yeterli hidrasyon ve ishal önleyici maddeler (örneğin loperamid) ishalin ilk belirtisinde başlanmalıdır;

- a- Herhangi bir ishalin ilk belirtisi: Loperamid hemen 4 mg, ardından her ishal sonrası 2 mg, günde maksimum 20 mg loperamid; son ishal şeklinde büyük abdeste çıkmasından 12 saat sonrasına kadar devam edilebilir.
- b- Derece 2 veya 3 ishal: Yukarıdaki gibi loperamid + yeterli hidrasyon (1,5 L/m<sup>2</sup>/gün + gerçek sıvı kaybının eşdeğeri) ve elektrolit replasmanı.
- c- Ayrıca yeterli antidiyare tedavisine rağmen 48 saat veya daha uzun süren grade 3 veya grade 2 diyare geliştiğinde tedavi, grade 1 veya daha düşük olana kadar durdurulmalı ve iyileşmenin ardından azaltılmış bir dozla devam edilmelidir.

Hastaların laktoz intoleransı varsa, ishali şiddetlendirebilecek gıdalardan veya laktoz içeren (süt, yoğurt, peynir, tereyağı, sucuk, sosis, çikolata gibi) ürünlerden kaçınılması önerilmelidir.

İshal önleyici tedaviye ve tedavinin kesilmesine rağmen 14 gün içinde grade 1'e veya daha azına gerilemeyen ishal için afatinib kesilmelidir.

Afatinib ile nadiren gastrointestinal perforasyon bildirilmiştir. Bununla birlikte, bildirilen vakaların yaklaşık üçte biri ölümcül olmuştur. Hastaların çoğunda gastrointestinal ülserasyon veya alta yatan divertiküler hastalık öyküsü, perforasyon bölgesinde bağırsak metastazları veya anti-anjiyojenik ajanlar, kortikosteroidler, NSAID'ler vb. gibi eşzamanlı ilaçlar dahil olmak üzere bilinen başka risk faktörleri vardır; ancak bazı durumlarda ise hastalarda bilinen hiçbir predispozan risk faktörü bildirilmemiştir. Gastrointestinal perforasyonu takiben afatinibin kalıcı olarak kesilmesi gereklidir (15).

### **Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonunda Düşme:**

HER2 aktivitesini bloke eden ilaçlarla azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) bildirilmiştir. Afatinib alan hastaların %25 kadarı, başlangıca göre LVEF'de %10-20'lik bir düşüş yaşamıştır. Hastaların daha küçük bir yüzdesi ise (%6) %20'den fazla bir LVEF düşüşü göstermiştir. Tedavi sırasında kardiyak semptomlar gelişen hastalarda kardiyoloji konsültasyonu ve tedaviye ara verilmesinin düşünülmesi önerilmektedir (14).

### **Kardiyomiyopati:**

Osimertinib ve lapatinib kullanan hastalarda konjestif kalp yetmezliği, pulmoner ödem ve azalmış ejeksiyon fraksiyonu da dahil olmak üzere kar-

diyomiyopati gözlenmiştir. Genellikle geri dönüşümlüdür ve asemptomatiktir (14). Sol ventrikül fonksiyonunu bozan durumları olan hastalarda dikkatli olunması önerilmektedir. Kardiyotoksisite için olası risk faktörleri olarak önceden antrasiklin veya trastuzumab tedavisi almakla değerlendirilmektedir; ancak bu ilaçları almayanlarla benzer oranlar rapor edilmiştir. Başlangıç LVEF, tüm hastalarda tedaviye başlamadan önce ve tedavi boyunca periyodik olarak değerlendirilmelidir. LVEF'de azalma (grade 3 veya üzeri) ile ilişkili semptomları olan hastalarda veya LVEF başlangıca göre %20 veya daha fazla düşerse veya normalin alt sınırının altına düşerse ilaç kesilmelidir (9). Minimum 2 hafta ara sonrasında LVEF normale dönerse ve hasta asemptomatik ise dozun düşürülmesiyle tedaviye yeniden başlanması düşünülebilir (9). Semptomatik konjestif kalp yetmezliği veya düzelmeyen kalıcı, semptomatik sol ventrikül disfonksiyonu olanlarda ilaç kalıcı olarak kesilmelidir.

#### **QT Uzaması:**

Konsantrasyona bağlı QT aralığı uzaması osimertinib, gefitinib ve lapatinib ile ilişkili olabilir. Tedaviye başlamadan önce EKG bakılmalı ve elektrolit değerleri kontrol edilmelidir. Konjenital uzun QT sendromu, kalp yetmezliği, elektrolit anormallikleri öyküsü olan ve/veya aynı anda QT aralığını uzatan ilaç alan hastaların tedavi boyunca yakından izlenmesi gerekmektedir. 500 ms veya daha büyük QTc aralıkları için tedaviye ara verilmelidir ve QTc aralığı 481 ms'nin altına düştüğünde veya başlangıca döndüğünde azaltılmış bir dozla tedaviye devam edilmelidir. QT aralığı uzamasına yaşamı tehdit eden aritmi semptomları eşlik ediyorsa, tedavi kalıcı olarak kesilmelidir (9).

#### **Göz Yan Etkileri:**

Keratit, konjonktivit, blefarit ve kuru göz gibi görme bozuklukları tedavi sırasında bildirilmiştir (9). Kontakt lens kullanımı, keratit dahil oküler toksisite için bağımsız bir risk faktörüdür. Artan lakrimasyon, bulanık görme, göz iltihabı, ağrı ve/veya kırmızı göz gibi keratiti düşündüren semptomlarla başvuran tüm hastaların hemen bir göz doktoruna sevk edilmesi önerilmektedir. Grade 2 veya daha büyük keratit için ilaca ara verilmelidir. Semptomlar grade 1 veya daha azına gerilediğinde tedaviye azaltılmış bir dozla devam edilebilir.

#### **Paronişi:**

Paronişi tipik olarak tedavide sonradan (örn. 4-8 hafta) ortaya çıkar ve şiddetli ağrıya neden olabilir (9). Paronişinin yanı sıra, içe doğru büyüyen turnak, turnakta renk değişikliği ve onikoliz görülebilmektedir. Turnaklara

veya parmak uçlarına travmadan kaçınılması, sabun, deterjan ve tırnak ürünleri gibi zararlı olabilecek kimyasallardan kaçınılması, ellerin temiz ve kuru tutulması gibi önleyici tedbirler ve iyi cilt bakımı, paronişi sıklığını ve şiddetini azaltmaya yardımcı olabilir. Paronişi tedavisinde antiseptik banyolar, güçlü lokal kortikosteroidler ve gümüş nitrat önerilir. Enfeksiyon gelişirse topikal veya sistemik antibiyotikler verilmelidir. Hastalara, tedavi başlangıcından itibaren cildi kalın, alkolsüz bir yumuşatıcı ile tırnağı nemlendirmeleri ve tedavi süresi boyunca güneşe maruz kalmayı en aza indirmeleri önerilmektedir.

### **El-Ayak Deri Reaksiyonu:**

Palmar-plantar eritrodisestezi (PPE), genellikle dakomitinib tedavisinin ilk 4 haftasında ortaya çıkar ve sonraki iki haftada kötüleşebilir. Semptomlar genellikle 15 hafta sürer.(Grade 3 veya daha yüksek semptomlar yaklaşık 2 hafta sürebilmektedir.) Reaksiyonu yönetmek için dakomitinib dozunun kesilmesi/azaltılması ve/veya antibiyotikler, topikal steroidler ve yumuşatıcılar ile tedavi gerekebilir (13). El-ayak deri reaksiyonunun önlenmesi ve yönetimi için ; Sıkı, dar ayakkabılardan veya ellere ve ayaklara tekrarlayan sürtünmeye neden olabilen aktivitelerden kaçınılması, lanolin içeren kremlerin bolca ve sık sık etkilenen bölgelere uygulanması, güneşe maruz kaldığında koruyucu giysi ve güneş kremi kullanılması öneriler arasındadır.

### **Hepatotoksisite:**

Hepatotoksisite, özellikle gefitinib ve lapatinib alan hastalarda ve az oranda bildirilmiş olmasına rağmen şiddetli olabilir ve tedavinin başlangıcından günler ile birkaç ay sonra ortaya çıkabilir. Hepatotoksisite, normalin üst sınırının üç katından fazla ALT veya AST ve normalin üst sınırının 1.5 katından fazla total bilirubin yüksekliği olarak tanımlanmıştır. Tedaviye başlamadan önce, tedavi sırasında ise her dört ila altı haftada bir karaciğer fonksiyon testleri (transaminazlar, bilirubin ve alkalin fosfataz) takip edilmelidir (Tablo 1). Karaciğer fonksiyon testlerindeki değişiklikler şiddetliyse veya tedavi sırasında şiddetli hepatotoksisite gelişirse ilaç kesilmeli ve yeniden başlatılmamalıdır. Çünkü orta ile şiddetli karaciğer yetmezliği gelişimi %56-85 oranında ilişkilendirilmiştir (14).

### **3. ALK Hedefli Tedaviler**

KHDAK'da anaplastik lenfoma kinaz (ALK) mutasyonları ya da translokasyonları %2-7 oranında gözlenmektedir (16). ALK rearranjmanının floresan in situ hibridizasyon (FISH) (altın standart) ya da immünohistokimyasal (İHK) yöntemler ile belirlenmesi durumunda metastatik KHDAK tanısı olan

hastalarda hedefe yönelik tedavi ajanları önerilmektedir. Bu ilaçlar: 1.jenerasyon krizotinib, 2. jenerasyon alektinib, brigatinib, ceritinib, ensatinib ve 3. jenerasyon lorlatinib ile repotrekatinib olarak sınıflandırılmaktadır.

### **Yan Etkileri**

#### **Hepatotoksisite:**

Alektinib alan hastalarda normalin üst sınırının üç katından daha fazla bilirubin yükselmeleri ve normalin üst sınırının beş katından daha fazla transaminaz yükselmeleri bildirilmiştir. Bu test anormallikleri genellikle tedavinin ilk üç ayı içinde ortaya çıkar ve genellikle tedaviye ara verilmesi veya doz azaltılmasıyla geri dönüşlüdür. Bazı hastalarda biyopsi ile doğrulanmış ilaca bağlı karaciğer hasarı meydana geldiği gösterilmiştir. Tedavi sırasında karaciğer fonksiyon testleri düzenli olarak izlenmeli ve klinik olarak gerekliyse test sıklığı artırılmalıdır. AST/ALT yükselmeleri normalin üst sınırının 3 katından fazla olursa alektinib kesilmelidir. Grade 1 veya başlangıç seviyelerine geri dönmesinin ardından tedaviye daha düşük bir dozda devam edilebilir. Kolestaz veya hemoliz yokluğunda normalin üst sınırının 5 katından fazla AST/ALT yükselmesi olan hastalarda ve bilirubin normalin üst sınırının 2 katından fazla olan hastalarda alektinib kalıcı olarak kesilmelidir .(16) (Tablo 1).

#### **Bradikardi:**

Bradikardi alektinib ve brigatinib alan hastaların yaklaşık %20 kadarında rapor edilmiştir ve semptomatik olabilir (16,17). Tedavi boyunca kalp atış hızı ve kan basıncı düzenli olarak izlenmelidir. Semptomatik, yaşamı tehdit etmeyen bradikardi için ilaca ara verilmelidir. Hasta asemptomatik olduğunda veya kalp hızı dakikada 60 ya da üzerine çıktığında tedaviye devam edilebilir. Eşzamanlı herhangi bir bradikardik/hipotansif ilacı varsa doz ayarlaması yapılmalı ve gerekirse ilaç dozu azaltılmalıdır. Tekrarlayan hayatı tehdit eden bradikardi veya eşzamanlı bradikardik/hipotansif ilaçların yokluğunda ortaya çıkan hayatı tehdit eden bradikardi oluyorsa ilaç kalıcı olarak bırakılmalıdır (16,17).

#### **Miyalji ve Kreatin Fosfokinaz (CPK) Yükselmesi:**

Alektinib alan hastaların %29 kadarında miyalji bildirilmiştir. Bazen şiddetlidir ve yüksek kreatin fosfokinaz (CPK) ile ilişkili olabilir (16). Brigatinib alan hastaların yaklaşık %75 kadarında ise CPK yüksekliği rapor edilmiştir ve %22'ye varan oranda grade 3 veya grade4'e kadar yükselmeler görülmüştür. Hastalar açıklanamayan herhangi bir kas ağrısı veya zayıflığı açısından sorgulanmalıdır. Grade 2 veya daha yüksek kas ağrısı,zayıflığı ile

ortaya çıkan grade 3 veya grade 4 CPK yükselmeleri olduğunda, semptomlar en az grade 1 veya başlangıç seviyesine dönene kadar tedavi kesilmelidir. Tedaviye tekrar başlandığında dozun azaltılması gerekebilir (16,17).

#### **Fotosensitivite:**

Alektinib ve brigatinib kullanan hastalarda fotosensitivite bildirilmiştir. Uzun süre güneşe maruz kalmaktan kaçınılmalıdır. Eğer maruz kalma kaçınılmazsa, tedavi sırasında ve tedavinin kesilmesinden sonraki 7 gün boyunca geniş spektrumlu güneş kremi kullanılması önerilir (16,18).

#### **Böbrek Yetmezliği:**

Alektinib kullanan hastalarda böbrek yetmezliği bildirilmiştir. Grade 3 böbrek yetmezliği olanlarda alektinib kesilmelidir. Serum kreatinin normalin üst sınırının 1.5 katından daha az olduğunda tedaviye azaltılmış dozda devam edilebilir. Grade 4 böbrek yetmezliği gelişen hastalarda alektinib kalıcı olarak kesilmelidir (19).

#### **Hiperlipidemi:**

Lorlatinib alan hastalarda hiperlipidemi sık görülmektedir. Hafif düzey (Kolesterol: Laboratuvar üst sınırı-300mg/dL; Trigliserid:150mg/dL-300mg/dL), orta düzey (Kolesterol: 300-400mg/dL;Trigliserid:300mg/dL-500mg/dL) veya ciddi düzey hiperlipidemide (Ciddi düzey kolesterol: 400- 500mg/dL, Trigliserid: 500-1000mg/dL) lorlatinib tedavisine devam edilir ve lipid düşürücü ajan eklenir veya lipid düşürücü ajanın dozu yükseltilir ya da lipid düşürücü ajan değiştirilir. Hayatı tehdit edici hiperlipidemi (Kolesterol> 500mg/dL veya Trigliserid>1000mg/dL) olması durumunda hiperlipidemi hafif-orta düzeye gelinceye kadar lorlatinib tedavisine ara verilir ve lipid düşürücü ajan eklenir ya da lipid düşürücü ajanın dozu yükseltilir. Maksimum düzeyde lipid düşürücü ajan kullanılmasına rağmen ciddi düzey hiperlipidemi tekrarlıyorsa lorlatinib dozunda doz redüksiyonu yapılır (20).

#### **Santral Sinir Sistemi Etkisi:**

Lorlatinib tedavisi ile kognitif bozukluk, duyu durum değişiklikleri veya konuşma bozuklukları görülebilir. Kognitif bozukluklar; çoklu görevlerde zorlanma, doğru kelimeleri bulmakta zorlanma, kısa süreli hafızayla ilgili sorunlar veya şiddetli vakalarda hatırlama ile ilgili sorunlar, kafa karışıklığı ve halüsinasyonlar olarak tanımlanmıştır. Duygu durum değişiklikleri, anksiyete, depresyon, iritabilite, ajitasyon, agresyon, kişilik değişiklikleri, değişken duyu durum, öfori ve mani olarak tanımlanmıştır. Konuşma bozuklukları ise yavaş konuşma ve kelime bulmada zorlanma olarak tanımlanmıştır.

lanmıştır. Hafif yan etki görülmesi durumunda tedaviye devam edilebilir ya da yan etki geçinceye kadar ara verilebilir. Aynı doz ya da doz redüksiyonu ile tedavi devamı sağlanabilir. Orta ve ciddi düzey yan etki görülmesi durumunda ise yan etki durumu hafif düzeye gerileyinceye kadar tedaviye ara verilip ,takiben doz redüksiyonu ile tekrar tedavi başlanabilir (20).

### **Kilo Alımı:**

Lorlatinib kullanan hastalarda yaklaşık %20 civarında kilo artışı görülebilmektedir. Kilo artışı konusunda tedavi başlangıcında hastaya bilgi verilmelidir. Diyetisyen desteği ve egzersiz günlük yaşama eklenmeli ve kilo yönetimi stratejileri uygulanmalıdır (20).

### **Ödem:**

Periferik ödem, lorlatinib alan hastalarda %41,7 oranında görülmektedir. Yaşam tarzı değişiklikleri, tuzsuz diyet, egzersiz, kompresyon çorapları, bacak elevasyonu hafif düzeyli ödemde kullanılabilir. Diüretik tedaviler (furosemid, spirinolakton) lorlatinib tedavi dozunu azaltmadan önce ödemi kontrol edebilmek için kullanılabilir (20).

### **Periferik Nöropati:**

Periferik nöropati lorlatinib tedavisine ara verme ve doz azaltmaya sebep olan en sık yan etkidir ve doz değişikliği ile kontrol edilebilir. B1, B6 vitamini desteği, ağrı kontrolüne yönelik ajanlar (pregabalin, gabapentin) semptomların düzelmesine yardımcı olabilir. Karpal tünel sendromu olan hastalarda lorlatinib sonrası semptomlarda artış görülebilir ve gece ateli semptomların düzelmesine yardımcı olabilir fakat ileri düzey vakalarda cerrahi gerekebilir (20).

### **Hiperglisemi:**

Brigatinib alan hastaların %55'inde yeni veya artan hiperglisemi bildirilmiştir ve %8'e kadar serum glukozunda grade 3 yükselmeler olduğu belirtilmiştir. Gerektiğinde antihiperglisemik ilaçlar başlanmalı veya kullanıyorsa yeniden düzenlenmelidir. Yeterli hiperglisemik kontrol sağlanamazsa; ilaca ara verilmesi, dozun azaltılması veya brigatinibin tamamen kesilmesi gerekebilir (17).

### **Hipertansiyon:**

Grade 3 hipertansiyon ve hipertansif retinopati ,brigatinib kullanan hastalarda bildirilmiştir. Tedaviden önce kan basıncı kontrol edilmeli ve tedavi sırasında kan basıncının takibi yapılmalıdır. Grade 3 (Veya daha yük-

sek) hipertansiyon için ilaca ara verilmesi, dozun azaltılması ve/veya tedavinin kesilmesi gerekebilir (17).

### **İnterstisyel Akciğer Hastalığı (İAH):**

Brigatinib tedavisi sırasında şiddetli, yaşamı tehdit eden pnömonit, interstisyel pnömoni, interstisyel akciğer hastalığı, obliteratif bronşiolit, pulmoner fibroz, akut solunum sıkıntısı sendromu veya akciğer infiltrasyonu ve İAH/pnömoni ile uyumlu pulmoner yan etkiler bildirilmiştir. Pulmoner reaksiyonların etyolojisi bilinmemektedir. Artan yaş ve yakın zamanda krizotinin ile tedavi (7 gün içinde) bağımsız risk faktörleri olabilir. Çoğu reaksiyon, tedavinin başlangıcından sonraki ilk 7 gün içinde ve genellikle ilk 24-48 saat içinde gözlenir. Doza ara verildikten sonra tedaviye devam edildiğinde de reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu nedenle, bu dönemlerde yeni veya kötüleşen solunum semptomlarının izlenmesi önemlidir. Pnömonit, tedavide daha geç de ortaya çıkabilir (Ortalama başlangıç 150 gün). Herhangi bir pnömoni bulgusu ayrıntılı değerlendirilmelidir. Pulmoner reaksiyonlar, doz kesintisi ve/veya doz azaltılması ile yönetilir. Grade 1 veya grade 2 reaksiyonların tekrarlaması ya da grade 3 veya grade 4 reaksiyonların olması durumunda brigatinib kalıcı olarak kesilmelidir (17).

### **Gözle İlgili Yan Etkiler:**

Brigatinib ile bulank görme, fotofobi, çift görme ve görme keskinliğinde azalma gibi görme bozuklukları meydana gelebilir. Grade 3 makula ödem ve katarakt gibi şiddetli reaksiyonlar bildirilmiştir. Grade 2 veya daha fazla şiddette yeni veya kötüleşen görme semptomları olan hastalarda brigatinib tedavisine ara verilmelidir. Oftalmolojik değerlendirme önerilmelidir. Grade 1 veya başlangıç düzeyinde iyileşmeyi takiben, brigatinib doz azaltılarak yeniden başlatılabilir. Grade 4 görme bozuklukları gelişirse brigatinib kalıcı olarak kesilmelidir (17).

## **4. ROS-1 Hedefli Tedaviler**

ROS1 (ROS proto-onkogen 1) geni, çeşitli kanser türlerinin patogenezinde rol alan ve tirozin kinaz aktivitesi bulunan bir proto-onkogenik proteini kodlar. KHDAK'lerinin yaklaşık %1-2'sinde bulunur. ROS1 translokasyonları ile ilişkili tipik histolojik ve klinik özellikler olarak adenokarsinom histolojisi, daha genç yaş ve hiç sigara içmemiş hasta grubu olduğu gösterilmiştir (21). Krizotinin ve seritinib ROS1 hedefli tedavi olarak bu alanda kullanılan ilaçlardandır.

**Yan Etkileri****Bradikardi:**

Krizotinib ve seritinib tedavisi altında iken semptomatik bradikardi oluşabilir. 50 atım/dk'dan daha düşük kalp hızı hastaların yaklaşık %11'inde bildirilmiştir (22,23). Kalp atış hızı ve kan basıncı düzenli olarak izlenmeli ve mümkünse bradikardiye neden olduğu bilinen diğer ilaçları aynı anda kullanmaktan kaçınılmalıdır veya o ilaçlar mümkünse kesilmelidir. Semptomatik, yaşamı tehdit etmeyen bradikardi olduğunda, asemptomatik olana veya kalp hızı dakikada 60'ın üzerine çıkana kadar krizotinib kesilmelidir. Tedavi devam ettiğinde doz azaltma düşünülmelidir. Bradikardi veya hipotansiyona neden olduğu bilinen eşzamanlı ilaçlarla ilişkili olmayıp yaşamı tehdit eden bradikardi olursa krizotinib kalıcı olarak kesilmelidir.

**Nöropati:**

Nevralji, parestezi, duyu bozukluğu ve periferik motor ve sensorimotor nöropati dahil olmak üzere çeşitli nöropatiler bildirilmiştir. En yaygın olarak, duyu nöropatidir ve grade 1 veya 2 'dir (22).

**Pnömonit / İnterstitiyel Akciğer Hastalığı (İAH):**

Ciddi İAH/ pnömonitin krizotinib ve seritinib tedavisinde görüldüğü bildirilmiştir (Hastaların yaklaşık %2'sinde). Genellikle tedavinin başlamasından sonraki 2 ay içinde meydana gelmektedir. Ateşin eşlik ettiği veya etmediği nefes darlığı, öksürük veya göğüs ağrısı gibi pnömoniye işaret eden semptomlar yakından izlenmelidir. İlaça diğer olası nedenler dışlanana kadar ara verilmeli ve herhangi bir grade tedaviye bağlı İAH/pnömonit teşhisi konulursa ilaç kalıcı olarak kesilmelidir. Çoğu İAH/pnömonit vakası, erken tanı, erken müdahale ve tedavinin kesilmesiyle düzelir (23). Şüphelenilen vakalarda kontrastsız bilgisayarlı toraks tomografi ile akciğerde infiltrasyon olup olmadığı değerlendirilmeli; varsa tedavi kesilip steroid başlanması açısından hasta değerlendirilmelidir.

**QT Uzaması:**

Krizotinib ve seritinib tedavisinde aritmi olmaksızın QT aralığı uzaması gözlenmiştir. Konjenital uzun QT sendromu, düzeltilmemiş elektrolit anormallikleri olan veya QT'yi uzatan diğer ilaçları alan hastalarda bu ilaçlar önerilmemektedir. Periyodik olarak ayda bir EKG ve elektrolit takibi yapılmalıdır. Grade 3 QTc uzaması (En az iki ayrı elektrokardiyogramda QTc  $\geq$ 500 ms) gelişirse düzeline kadar ilaç kesilmesi ve tedaviye yeniden başlandığında ise doz azaltılması önerilmektedir. Grade 4 QTc uzaması (QTc > 500 ms veya başlangıca göre > 60 ms fazla artışlar ve torsades de



pointes, polimorfik ventriküler taşikardi veya şiddetli aritmi belirtileri veya semptomları) olan hastalarda tedavinin kalıcı olarak kesilmesi gerekmektedir (23).

### **Hepatotoksisite:**

Hepatotoksisite genellikle tedavinin ilk iki ayı içinde ortaya çıkmaktadır. Karaciğer yetmezliğine bağlı ölümler rapor edildiğinden ilaca bağlı hepatotoksisite için takip önemlidir. Karaciğer fonksiyon testlerinin rutin izlenmesi, tedavinin ilk iki ayı boyunca daha sık olmak üzere, daha sonra düzenli aylık testler yapılmalıdır. ALT, AST veya bilirubin grade 2 (veya daha yüksek) yükselmelerini takiben daha sık test yapılması da endikedir. Grade 3 veya grade 4 transaminaz yükselmeleri için tedavi kesilmelidir (Tablo 1). Transaminazların grade 1 veya başlangıç düzeyine geri dönmelerinden sonra, ilaç bir sonraki düşük dozlarda (Örn.krizotinib için günde iki kez 200 mg, günde 250 mg gibi ) yeniden başlatılabilir. Toplam bilirubinde grade 2 (veya daha fazla) yükselme ile aynı zamanda grade 2 (veya daha fazla) transaminaz yükselmesi yaşayan veya düşük dozlarda bile ilacı tolere edemeyen hastalarda kalıcı olarak kesilmelidir (23,24).

### **Gözle İlgili Yan Etkiler:**

Krizotinib alan hastaların %59-62'sinde diplopi, fotopsi, bulanık görme, görme bozukluğu ve vitreusta uçuşan cisimler gibi görme bozuklukları bildirilmiştir (22). Bu hastaların %95'inden fazlasında hafif şiddette kabul edilen yan etkiler bildirilmiştir. Ortalama başlangıç süresi 7-13 gündür ve bozukluk genellikle tedavi süresinin uzunluğu ile düzelir. Semptomlar nadiren tedaviye ara verilmesini ya da kesilmesini gerektirmiştir. Görme bozukluğu şiddetliyse, devam ediyorsa veya giderek kötüleşiyorsa oftalmolojik değerlendirme yapılmalıdır. Yeni başlangıçlı ciddi görme kaybı olan hastalarda krizotinib kesilmelidir.

### **Gastrointestinal Toksisite:**

Gastrointestinal toksite seritinib alan hastaların %98'inde meydana gelmektedir ve bulantı, ishal, karın ağrısı veya kusma olarak rapor edilmiştir. Semptomlar tedavinin erken döneminde ortaya çıkar ve medyan başlangıç süresi 4-8 gündür. Semptomlar ishal ve bulantı önleyici antiemetik ilaçlar ve gerektiğinde sıvı replasmanı ile yönetilmelidir. Destekleyici tedaviye rağmen semptomlar şiddetli veya kalıcıysa, semptomlar düzeline kadar seritinibe ara verilmelidir. Seritinib yeniden başlanacaksa, doz azaltımı düşünülmelidir (23).

**Hiperглиsemi:**

Diyabetli veya kortikosteroid kullanan hastalarda grade 3 ya da grade 4 hiperглиsemi riski yüksektir. Optimal anti-hiperглиsemik tedaviye rağmen sürekli yüksek kan şekeri seviyeleri (Örn., 13,9 mmol/L'den yüksek) için tedaviye geçici olarak ara verilmesi önerilmektedir. Tedavi devam ederse seritinib dozunun azaltılması önerilmektedir. Yeterli glukoz kontrolünü sağlayamayan hastalarda seritinibin tamamen kesilmesi gerekebilir (23).

**Pankreatit:**

Pankreatit nadirdir; ancak şiddetli seyir gösterebilmektedir. Normalin üst sınırının iki katından fazla lipaz veya amilaz yükselmesi olursa seritinibe ara verilmesi önerilmektedir. Lipaz veya amilaz normalin üst sınırın 1,5 katından daha azına düştüğünde, seritinib daha düşük bir dozda yeniden başlatılabilir. Pankreatitin belirti ve semptomları izlenmeli ve şüpheleniliyorsa seritinib kesilerek uygun tedavi başlatılmalıdır (23).

**5. RET Hedefli Tedaviler:**

RET geni, medüller tiroid kanserinde sıklıkla değiştirilen bir hücre yüzeyi tirozin kinaz reseptörünü kodlar. RET ve çeşitli partnerleri arasında tekrarlayan yeniden düzenlemeler (CCDC6, KIF5B, NCOA4 gibi) daha sık genç ve hiç sigara içmeyen akciğer adenokarsinomlarında görülmekle birlikte tüm akciğer adenokarsinomların yüzde 1-2'sinde tanımlanmıştır (25). Kabozantinib, vandatenib, selpercatinib, pralsetinib, RET hedefli tedavilerde kullanılan ilaçlardandır.

**Yan Etkileri****Gastrointestinal Perforasyon:**

Kabozantinib ile tedavi sırasında gastrointestinal (GI) perforasyon ve fistüller nadirdir; ancak hayatı tehdit edici olabilir. Semptomlar şiddetli karın ağrısı, bulantı, kusma ve ateş veya titreme şeklinde olabilir. Kalıcı veya tekrarlayan ishal ise anal fistül gelişme riskini artırabilmektedir. Tedavi edilemeyen bir GI perforasyon veya fistül sonrasında kabozantinib tamamen kesilmelidir (26).

**Hipertansiyon:**

Hipertansiyon, kabozantinib kullanan hastaların %61'inde, selpercatinib kullanan hastaların %20 kadarında rapor edilmiştir. Hipertansif kriz nadirdir. Artan kan basıncı tipik olarak tedavinin başlarında ortaya çıkar. Bu nedenle, tedavinin en az ilk sekiz haftasında kan basıncının yakından izlenmesi önerilmektedir. Hipertansiyon, standart anti-hipertansif tedavi ve

ilaç dozunun azaltılması veya kesilmesi ile yönetilebilir. Anti-hipertansif tedaviye rağmen devam eden hipertansif kriz veya şiddetli hipertansiyon için tedavi tamamen kesilmelidir (28).

#### **Çene Osteonekrozu (ÇON):**

Kabozantinib ile nadiren ilişkilendirilmiştir ve çene ağrısı, osteomyelit, osteitis, kemik erozyonu, diş/periodontal enfeksiyon, diş eti ülseri/erozyon veya ağız veya çenede gecikmiş iyileşme şeklinde kendini gösterebilmektedir. ÇON'un önlenmesi için tedavi başlarken standart diş değerlendirmeleri ve ağız hijyeninin korunması, ağız bakımı önerilmektedir. Kabozantinib, invaziv dental prosedürlerden en az 28 gün önce kesilmelidir. Tedavi sırasında ÇON gelişirse kabozantinib kalıcı olarak kesilmelidir (28).

#### **Palmar-Plantar Eritrodisestezi (PPE):**

El-ayak sendromu olarak da bilinir. Kabozantinib alan hastaların %53 kadarında rapor edilmiştir. Bu vakaların en fazla %17'si şiddet açısından grade 3 veya 4 olarak derecelendirilmiştir. PPE genellikle tedavinin ilk sekiz haftasında ortaya çıkmaktadır. Grade 2 veya daha fazla tolere edilemeyecek derecede PPE geliştiren hastalarda kabozantinib kesilir. Semptomlarda grade 1 veya daha az dereceye kadar düzelme sağlandıktan sonra azaltılmış dozda başlanabilir (28).

#### **Reversibl Posterior Lökoensefalopati Sendromu (RPLS):**

Kabozantinib ile nadir görülen bir nörolojik bozukluk olarak bildirilmiştir. Semptomlar, nöbet, baş ağrısı, mental durum değişikliği ve görme bozukluklarını içerebilir. Tanıyı doğrulamak için beyin görüntülemesi gereklidir. Yönetim genellikle hipertansiyon kontrolü, elektrolit replasmanı, nöbet yönetimi ile destekleyici tedavi başlanması ve kabozantinibin kalıcı olarak kesilmesidir. Genellikle geri dönüşümlü olmakla birlikte, diğer ilaçları içeren RPLS vakalarında kalıcı sakatlık ve ölümler bildirilmiştir (28).

#### **Dermatolojik Toksikite:**

Vandatenib kullanan hastalarda döküntü, akneiform dermatit, kuru cilt, kaşıntı ve palmar plantar eritrodisestezi sendromu gibi hafif ile orta grade toksisitelerden Stevens Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz gibi daha ciddi/ölümcül toksisitelere kadar dermatolojik toksisite yaygın olarak rapor edilmektedir. Topikal kortikosteroidler, topikal antibiyotikler ve oral antihistaminikler gibi semptomatik tedavi ile hafif ile orta dereceli cilt toksisitesi tedavi edilmelidir veya vandetanib dozu azaltulmalıdır. Şiddetli reaksiyonlar için tedavi seçenekleri arasında vandetanib tedavisine ara

verilmesi veya kesilmesi ve/veya sistemik antibiyotiklerin yanı sıra topikal ve sistemik kortikosteroidler yer almaktadır. Vandetanib ışığa duyarlılığa neden olabilir. Bu nedenle tedavi sırasında ve tedaviyi bıraktıktan sonraki dört ay boyunca etkili güneş kremi ve koruyucu giysiler önerilmelidir (29).

### **Diyare:**

Diyare vandetanib tedavisi sırasında sıklıkla görülür ve ishal önleyici ilaçlarla tedavi edilebilir. Şiddetli diyare için vandetanib tedavisine ara verilmelidir. Dehidratasyona bağlı olarak ortaya çıkabilecek QT uzamasının erken tespitini sağlamak için serum elektrolitleri ve EKG takip edilmelidir. Diyare semptomları düzeldiğinde, vandetanibe azaltılmış bir dozda yeniden başlanabilir (29).

### **QT Uzaması:**

Vandetanib ve selpercatinib tedavisi sırasında QT aralığı uzaması, torsades de pointes ve ani ölüm gibi klinik durumlar görülebilir. QT uzaması doza bağımlı gibi görünmektedir ve tedavi süresince devam edebilir. QT uzaması riskini azaltmak için, özellikle doz ayarlamalarını takiben EKG, elektrolitler ve tiroid fonksiyonları takip edilmelidir. Elektrolit anormallikleri düzeltilmeli ve serum potasyumu normalin üst sınırına yakın aralıkta tutulmalı ve diğer QT uzatan ilaçlarla eşzamanlı tedaviden kaçınılmalıdır. Vandetanibin uzun yarılanma ömrü nedeniyle, uzayan QTc aralığı hızla çözülmeyebilir. 500 milisaniye veya daha fazla QTc aralığı olması durumunda tedaviye ara verilmeli ve QTc 450 milisaniyenin altına düştüğünde azaltılmış bir dozda tekrar başlanması planlanmalıdır (29,30).

### **Yara İyileşmesinde Bozulma:**

VEGF inhibitörleri ile ilişkilendirilmiştir; ancak bu etki vandetanib tedavisi sırasında ameliyat edilen hastalarda bildirilmemiştir. Vandetanibin yara iyileşmesini geciktirebileceğini, ancak yara iyileşmesini engellemediğini gösteren bazı kanıtlar vardır. Vandetanibin kesilmesi ile sonraki ameliyat arasında gerekli olan uygun zaman aralığı bilinmemektedir. Vandetanib yeniden başlatılmadan önce hastalar yara iyileşmesi açısından değerlendirilmelidir (29).

### **Hepatotoksisite:**

Selpercatinib, ağırlıklı olarak karaciğerde CYP3A4 tarafından metabolize edilir. Öncesinde şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar için başlangıç dozunun azaltılması önerilmekte olup hafif veya orta derecede hepatik yetmezlik mevcut olan hastalara doz modifikasyonu önerilmemektedir. Tedavi

sırasında grade 3 veya grade 4 hepatotoksisite geliştiğinde, grad 1 veya başlangıç seviyesine düzeline kadar selpercatinibe ara verilmeli ve AST ve ALT haftada bir kez takip edilmelidir (Tablo 1). Düzeltme sonrası azaltılmış dozla selpercatinib devam edilmelidir; AST ve ALT yine haftada bir takip edilmelidir. En az 2 hafta artış olmamasından sonra selpercatinib dozu 1 doz düzeyi kadar artırılabilir. Transaminaz artışı olmadan en az 4 hafta sonra selpercatinib başlangıç dozuna yükseltilebilir (30).

### **Hemorajik Olaylar:**

Selpercatinib kullanan hastaların yaklaşık %15'inde gözlemlenmiştir (30). Selpercatinib ile grade 3 ve üzeri nadir de olsa ölümcül olaylara yol açabilen (beyin kanaması, trakeostomi yeri kanaması ve hemoptizi nedeniyle) ciddi hemorajik olaylar meydana gelmiştir. Şiddetli veya yaşamı tehdit eden kanaması olan hastalarda selpercatinib kalıcı olarak kesilmelidir.

## **6. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktör (VEGF) Hedefli Küçük Molekül Tirozin Kinaz İnhibitörleri**

Anjiogenezin majör proteini vasküler endotelyal büyüme faktörüdür (VEGF). Endotelyal hücrelerinin proliferasyonunda, migrasyonunda, vasküler geçirgenliğin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar (31). Anti-anjiyojenik kanser tedavilerinin ana hedefi VEGF/vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü (VEGFR) sinyal yolağının inhibisyonudur. VEGF ve diğer büyüme faktörlerinin etkilerini inhibe ederek anjiyogenezi bloke eden çok sayıda tirozin kinaz inhibitörü mevcuttur (Sunitinib, sorafenib, pazopanib, vandetanib, cabozantinib, axitinib, ponatinib, regorafenib lenvatinib gibi). Bunlar renal hücreli kanser (RCC), hepatosellüler kanser (HCC), gastrointestinal stromal tümörler (GİST), tiroid kanseri, pankreas nöroendokrin tümörler (PNET), yumuşak doku sarkomları, refrakter kronik miyeloid lösemi dahil olmak üzere çeşitli tümörlerin tedavisi için onay almıştır (32).

### **Yan Etkileri**

Anti-VEGF hedefli tedavilerin kardiyovasküler ve nonkardiyovasküler sınıf etkileri vardır. Kardiyovasküler yan etkiler arasında hipertansiyon, arteriyel ve venöz tromboembolizm, sol ventrikül disfonksiyonu ve miyokardial iskemi, QT uzaması ve aritmi görülebilmektedir.

Kardiyovasküler olmayan yan etkiler arasında ise tiroid fonksiyon bozukluğu, kemik iliği supresyonu, oral ve gastrointestinal yan etkiler, mukazit, cilt yan etkileri, hepatotoksisite, pankreatit, hipoglisemi, proteinüri/ nefrotik sendrom, kanama, yara iyileşmesinde gecikme, intestinal perforasyon/fistül gelişimi, halsizlik (fatigue) ve çene osteonekrozu sayılabilmektedir.

**Hipertansiyon:**

VEGF, vazodilatör nitrik oksit üretimine aracılık ederek vasküler direnci azaltır ve kan basıncında düşüş sağlar. Bu nedenle, VEGF inhibisyonunda hipertansiyon beklenen bir durumdur (33,34,35). Hastalar hipertansiyon açısından izlenmeli ve uygun şekilde standart antihipertansif tedavi ile tedavi edilmelidir. Genel olarak diltizem ve verapamil gibi dihidropiridin olmayan kalsiyum kanal blokerlerinden kaçınılmalıdır. Çünkü bu ilaçlar bilinen CYP3A4 inhibitörleridir. Şiddetli hipertansiyonu (> 200 mmHg sistolik veya > 110 mmHg diyastolik) olan hastalarda sunitinibin geçici olarak kesilmesi önerilmektedir. Hipertansiyon kontrol altına alındıktan sonra TKİ ile tedaviye devam edilebilir. İlaçlarla kontrol altına alınamayan hipertansiyonu olan hastalarda tedavi kesilmelidir.

**Sol Ventrikül Disfonksiyonu:**

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda (LVEF) bir azalma olarak kendini gösteren sol ventrikül disfonksiyonu, VEGFR TKİ alan hastalarda bildirilmiştir (36,37,38). Yakın zamanda kardiyak olay öyküsü (Örn. akut koroner sendrom, arteriyel baypass grefti, semptomatik konjestif kalp yetmezliği (KKY), inme veya pulmoner emboli) olan hastalar, sunitinib alırken KKY'nin klinik belirti ve semptomları açısından izlenmeli ve azalmış LVEF açısından takip edilmelidir. LVEF başlangıç değeri < %50 olanlar ve bazal değerinin %20'den fazla azalma olan hastalarda, klinik KKY kanıtına bakılmaksızın sunitinib dozu kesilmeli ve/veya azaltılmalıdır. KKY'nin klinik belirtilerinin varlığında sunitinibin kesilmesi önerilmektedir.

**Hipotiroidi:**

Sunitinib alan hastalarda hipotiroidizm bildirilmiştir. Hastaların %62'sinde anormal TSH konsantrasyonları gösterilmiştir. 12 ile 94 haftalık sunitinib tedavisinden sonra hastaların %36'sında kalıcı primer hipotiroidi geliştiği raporlanmıştır (39). 36 hafta boyunca sunitinib alan hastaların %18'inde hipotiroidizm gelişirken, bir yıl boyunca sunitinib alan hastaların %29'u etkilenmiş ve 96 haftadan uzun süre tedavi gören hastaların %90'ında TSH düzeylerinde artış geliştiği tespit edilmiştir. Hipotiroidizm insidansı, sunitinib tedavisinin süresi ile progresif olarak artmaktadır. Sunitinib daha kısa süreler için kullanıldığında hipotiroidi insidansının daha düşük olduğu (%4-7) bildirilmiştir (36,39). Klinik ve ultrasonografik gözlemler sunitinibin foliküler hücre apoptozu yoluyla yıkıcı bir tiroiditi indükleyebileceğini düşündürmektedir (39). Sunitinib alan hastalarda tiroid fonksiyonlarının düzenli takibi yapılmalıdır. Hastalar 2-3 aylık aralıklarla TSH ölçümleri ile hipotiroidi gelişimi açısından taranmalıdır. Düşük serum

TSH konsantrasyonu ve tiroidite bağlı tirotoksikozu düşündüren hafif semptomlar, hipotiroidizmin başlangıcından önce gelişebilmektedir. Aşırı hipotiroidi gelişen hastalar tiroid hormon replasman tedavisi ile tedavi edilmelidir. Sublinik hipotiroidisi olan hastalarda bile tedavi düşünülmelidir; çünkü bu hastaların tedavi olmaksızın normal TSH seviyelerine ulaşması beklenmemektedir. Levotiroksin dozu, TSH değerinin normale gelmesi ve semptomların düzelmesine göre ayarlanmalıdır.

### **Kanama Olayları:**

VEGFR TKİ alan hastalarda kanama olayları ve tümör kanaması bildirilmiştir (40,41,42,43,44). Kanama olayları arasında epistaksis, rektal, dış eti, üst gastrointestinal, genital ve yara kanaması sayılabilmektedir. Tedaviye başlamadan önce, tümör küçülmesine bağlı ciddi kanama riski olduğundan, ana kan damarlarının tümör invazyonu göz önünde bulundurulmalıdır. Pulmoner tümörler/metastazlar durumunda, bu semptomlar ciddi ve yaşamı tehdit eden hemoptizi veya pulmoner kanama olarak ortaya çıkabilmektedir. Akciğer kanseri hastalarında daha yüksek bir pulmoner kanama insidansı (%8) gözlenmiştir. Hemoptizi şikayeti olduğunda, yakın tam kan sayımlarını ve fizik muayene ile değerlendirilmelidir (36). Herhangi bir kanama olayı tıbbi müdahaleyi gerektiriyorsa, tedavinin kalıcı olarak kesilmesi düşünülmelidir (41).

### **Cilt Reaksiyonları:**

Aktif ilaç ve metabolitin sarı rengine bağlı olarak sunitinib kullanılırken cildin sarı renk alması, tedaviyle ilişkili yaygın bir advers olaydır (45). Hastaların yaklaşık %30'unda görülür ve tedavinin kesilmesiyle geri dönüşümlüdür. Ayrıca pyoderma gangrenozum, eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz vakalarını içeren şiddetli kutanöz reaksiyonlar nadiren bildirilmiştir. Progresif bir deri döküntüsü gelişirse sunitinib kesilmelidir. Stevens-Johnson sendromu veya toksik epidermal nekroliz tanısı doğrulanırsa yeniden başlanmamalıdır. Sunitinib radyoterapi ile birlikte eş zamanlı verildiğinde radyasyon cilt reaksiyonları da bildirilmiştir. Sunitinib ve sorafenib alan RCC hastalarında postop yara iyileşmesinde gecikme ve postop komplikasyonlarda artma kontrol grubuna göre daha fazla gözlenmiştir (46). Bu nedenle bu ilaçlar elektif majör cerrahiden en az bir hafta önce kesilmeli ve postoperatif en az iki hafta sonra yara yeri iyileşmesi sağlandığında başlanmalıdır.

### **El-ayak Deri Reaksiyonu ve Döküntü:**

Sorafenib ve regorafenib kullanırken görülen sık görülen yan etkilerdendir (47,48). Döküntü ve el-ayak deri reaksiyonu genellikle tedavinin ilk

altı haftasında ortaya çıkar. Avuç içi, ayak tabanı, el ve ayakların dorsal yüzeyi, oklüzyon, friksiyon ve basınç alanları etkilenir. Avuç içi ve ayak tabanında simetrik eritem ve ödem görülür, nöropatik ağrı eşlik edebilir. Bül oluşumu ile deskuamasyon, erozyon ve ülserasyona doğru ilerleyebilir. Avuç içleri, ayak tabanına göre daha fazla tutulmaktadır. Dermatolojik toksisiteler genellikle kolayca yönetilir. Semptomatik rahatlama için topikal tedaviler, emolyenler, keratolitik kremler basınç gelen alanlara destek olarak jel ve köpük bazlı ayakkabı içlikleri ile yumuşak ayakkabılar kullanılabilir. Tedaviye geçici olarak ara verilmesi ve/veya TKİ dozunun değiştirilmesi düşünülebilir. Şiddetli veya kalıcı vakalarda tamamen tedavinin kesilmesi gerekebilmektedir (47,48).

### **Kemik İliği Supresyonu:**

Pazopanib, axitinib ve cabozantinibe göre sunitinib ve sorafenibte daha fazla miyelosupresif yan etki görülmektedir. Sunitinib ile ilişkili %12,8 nütropeni, %10,7 trombositopeni ve %6,2 anemi görülmüştür (49).

### **Hepatotoksisite:**

VEGFR-TKİ'lerle yapılan klinik çalışmalarda şiddetli ve bazen ölümcül hepatotoksisite gözlenmiştir. Karaciğer yetmezliği insidansı genel olarak %0,8, ölüme yol açan hepatotoksisite vakaları yaklaşık %0,1 olarak bulunmuştur (50,42,43,44). Pazopanib ile yapılan klinik çalışmalarda serum transaminazlarında ve bilirubinde artışlar gözlenmiştir. Ayrıca pazopanibin UGT1A1'i inhibe etme özelliği olduğu için Gilbert sendromu olduğu bilinen veya şüphelenilen hastalarda hiperbilirubinemiye artış olması beklenilmektedir. Ancak çoğu vakada, alkalen fosfataz veya bilirubinde yükselme olmadan ALT ve AST'de izole artışlar rapor edilmiştir ve herhangi bir transaminaz yükselmesinin çoğunluğu (%92.5) tedavinin ilk 18 haftasında meydana gelmiştir. Sarılık, idrarda koyulaşma, anoreksi, bulantı, yorgunluk, sağ üst karın rahatsızlığı ve kusma gibi karaciğer fonksiyon bozukluğunu işaret eden belirti ve semptomlar izlenmelidir. Tedavinin ilk birkaç ayında ve klinik olarak şüphelenildiğinde karaciğer enzim testlerinin sık olarak izlenmesi önerilmektedir. Doz modifikasyonu veya tedavinin kesilmesi/bırakılması gerekebilir (51,43).

- AST veya ALT normalin üst sınırının 20 katından fazla (Grade 4) yükselmesi,
- AST veya ALT normalin üst sınırının 3 katından fazla, eş zamanlı bilirubin normalin üst sınırının 2 katından fazla veya
- Doz azaltımına rağmen normalin üst sınırının 5 katından fazla AST veya ALT'nin (Grade 3) yeniden yükselmesi durumlarında VEGFR TKİ kalıcı olarak kesilmelidir (43)



**Tablo 1.** NCI CTCAE v5.0 Hepatobiliyer Toksikite değerlendirilmesi

Advers olay	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Alkalın fosfataz artışı	Başlangıç değeri normal ise $\geq$ NÜS ile $2,5 \times$ NÜS, Başlangıç değeri normal değilse bazal değerinin 2-2,5 katına kadar	Başlangıç değeri normal ise $>2,5- 5 \times$ NÜS, Başlangıç değeri normal değilse bazal değerinin 2,5- 5 katına kadar	Başlangıç değeri normal ise $>5- 20 \times$ NÜS, Başlangıç değeri normal değilse bazal değerinin 5-20 katına kadar	Başlangıç değeri normal ise $>20 \times$ NÜS, Başlangıç değeri normal değilse bazal değerinin $>20$ katı	
Alanin aminotransferaz artışı	Başlangıç değeri normal ise $>$ NÜS'ün 3 katına kadar, Başlangıç değeri normal değilse bazal değerinin 1,5- 3 katına kadar	Başlangıç değeri normal ise $>3- 5 \times$ NÜS, Başlangıç değeri normal değilse bazal değerinin 3- 5 katına kadar	Başlangıç değeri normal ise $>5- 20 \times$ NÜS, Başlangıç değeri normal değilse bazal değerinin 5-20 katına kadar	Başlangıç değeri normal ise $>20 \times$ NÜS, Başlangıç değeri normal değilse bazal değerinin $>20$ katı	
Aspartat aminotransferaz artışı	Başlangıç değeri normal ise $>$ NÜS'ün 3 katına kadar, Başlangıç değeri normal değilse bazal değerinin 1,5- 3 katına kadar	Başlangıç değeri normal ise $>3- 5 \times$ NÜS, Başlangıç değeri normal değilse bazal değerinin 3- 5 katına kadar	Başlangıç değeri normal ise $>5- 20 \times$ NÜS, Başlangıç değeri normal değilse bazal değerinin 5-20 katına kadar	Başlangıç değeri normal ise $>20 \times$ NÜS, Başlangıç değeri normal değilse bazal değerinin $>20$ katı	
Bilirubin artışı	Başlangıç değeri normal ise $>$ NÜS'ün 1.5 katına kadar, Başlangıç değeri normal değilse bazal değerinin 1-1,5 katına kadar	Başlangıç değeri normal ise $>1.5- 3 \times$ NÜS, Başlangıç değeri normal değilse bazal değerinin 1,5- 3 katına kadar	Başlangıç değeri normal ise $>3-10$ NÜS'ün katına kadar, Başlangıç değeri normal değilse bazal değerinin 3-10 katına kadar	Başlangıç değeri normal ise $>10 \times$ NÜS, Başlangıç değeri normal değilse bazal değerinin $>10$ katı	
GGT artışı	Başlangıç değeri normal ise $>$ NÜS'ün 2.5 katına kadar, Başlangıç değeri normal değilse bazal değerinin 2katına kadar	Başlangıç değeri normal ise $>2.5- 5 \times$ NÜS, Başlangıç değeri normal değilse bazal değerinin 2,5- 5 katına kadar	Başlangıç değeri normal ise $>5- 20 \times$ NÜS, Başlangıç değeri normal değilse bazal değerinin 5-20 katına kadar	Başlangıç değeri normal ise $>20 \times$ NÜS, Başlangıç değeri normal değilse bazal değerinin $>20$ katı	

Hepatik yetmezlik			Asteriks; hafif ensefalopati; ilaca bağlı karaciğer hasarı (DILI); kişisel bakım GYA'sını sınırlama*	Hayati tehdit eden durumlar; orta ila şiddetli ensefalopati; koma	ölüm
Portal hipertansiyon		Portal ven akışında azalma	Ters/retrograd portal ven akışı ile ilişkili varisler ve/veya asit	Acil müdahale gerektiren hayati tehdit eden durumlar	ölüm

NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; NÜS: normal değerlerin üst sınırı; GGT: gamma-glutamil transpeptidaz (gamma-glutamil transferaz); DILI: (drug-induced liver injury): ilaca bağlı karaciğer hasarı; GYA: günlük yaşam aktivitesi.

**\*Kişisel bakım GYA: Banyo yapmayı, giyinmeyi/soyunmayı, tuvaleti kullanmayı, ilaç almayı ve yataklık olmamayı içerir.**

**Kaynak:** Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0, November 2017, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Available at: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_8.5x11.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf) (Accessed March 27, 2018).

### Halsizlik:

Halsizlik, bitkinlik tüm antianjiyojenik TKİ'lerde ortak bir yan etkidir. Çoğunlukla hafiftir. Mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ek kullanılan ilaçlar, hipotiroidizm, anemi, dehidratasyon ve kardiyak disfonksiyon halsizlik gelişimini kolaylaştırabilir. Halsizlik ve bitkinlik nedeniyle tedavinin kesilmesi nadirdir. Destekleyici bakım tedavileri planlanabilir.

### Çene Osteonekrozu:

Çoğunlukla sunitinib ve lenvatinib olmak üzere VEGF-TKİ inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda vaka bazında çene osteonekrozu bildirilmiştir. İnsidans genel olarak düşüktür. Riskli hastalara antianjiyojenik tedavi başlamadan önce kapsamlı bir ağız/diş muayenesi yaptırılmalı ve ağız bakımı önerilmelidir. Mümkünse tedavi sırasında invaziv diş tedavi ve girişimlerinden kaçınılmalıdır. Diş tedavisi gerekli ise en az üç hafta önce sunitinib, en az bir hafta önce de lenvatinib kesilmelidir. Çene osteonekrozu gelişen hastalarda amaç, ağrıyı ortadan kaldırmak, yumuşak doku ve kemiğin enfeksiyonunu kontrol etmek, kemik nekrozunun ilerlemesini en aza indirmeye çalışmaktır. Tedavi genellikle debridman, antibiyotik, klorheksidin veya hidrojen peroksit gargara gibi konservatif yaklaşımlar şeklindedir.

**Gastrointestinal Perforasyon:**

Antianjiyojenik TKİ'lerin gastrointestinal perforasyon riski genel insidans %1.3'tür (41). Alt grup analizinde tümör tipi ve spesifik TKİ ajanına göre bir değişkenlik saptanmamıştır. Gastrointestinal perforasyon durumunda tedavi kesilmelidir.

**Arteriyel Trombotik Olaylar:**

VEGFR TKİ tedavisi sırasında (Özellikle pazopanib, ponatinib, regorafenib) miyokard enfarktüsü, anjina, iskemik inme ve geçici iskemik atak gibi arteriyel trombotik olaylar gözlenmiştir (43). Ponatinib kullanan hastalarda kardiyovasküler risk faktörleri olmayan ve 50 yaşın altındaki hastalar dahil olmak üzere yaklaşık %24 oranında vasküler tıkaçıcı olaylar (Örn. arteriyel ve venöz tromboz ve oklüzyon) bildirilmiştir. Tedaviye başladıktan sonraki 2 hafta içinde ölümcül miyokard enfarktüsü, ölümcül beyin enfarktüsü, stroke ve arteriyel stenoz dahil olmak üzere bazı ciddi arteriyel tromboz ve tıkanıklıklar meydana geldiği raporlanmıştır. Vasküler oklüziv olaylar, artan yaş (65 yaşından büyük), önceden iskemi, hipertansiyon, diyabet veya hiperlipidemi öyküsü olan hastalarda daha sık görülmektedir. Tromboembolizm ve vasküler oklüzyon belirtileri takip edilmelidir. Tedaviye devam etmeden önce tekrarlayan arteriyel veya venöz tıkanıklık riski değerlendirilmelidir. Doz modifikasyonu, ilacın kesilmesi veya revaskülarizasyon prosedürleri gerekli olabilmektedir

**QT Uzaması:**

Pazopanib ve lenvatini kullanımı sırasında QT Uzaması ( $\geq 500$  msn) bildirilmiştir ve torsades de pointes yol açabilir (44). Torsades de pointes gelişimi için risk faktörleri olan diabetes mellitus, otonomik nöropati ve elektrolit bozuklukları (hipokalsemi, hipokalemi ve hipomagnezemi) tüm hastalarda takip edilmeli ve varsa düzeltilmelidir. Geçici doz kesintisi ve elektrolit replasman tedavisi gerekli olabilir. QT uzaması riski olan (Örn. konjenital uzun QT sendromu, kalp hastalığı öyküsü veya QT/QTc aralığını uzatan ilaçlarla eşzamanlı tedavi gören) hastalarda başlangıçta ve tedavi sırasında EKG takibi yapılması önerilmektedir. Hastalar herhangi bir yeni göğüs ağrısı, palpasyon, çarpıntı, baş dönmesi ve/veya bayılma olduğunda bildirmelidir.

**Posterior Lökoensefalopati Sendromu (RPLS):**

Axitinib ve regorafenib ile nadir görülen bir nörolojik bozukluk olan geri dönüşümlü posterior lökoensefalopati sendromu (RPLS) bildirilmiştir (43). Semptomlar, hipertansiyon olsun veya olmasın nöbetler, baş ağrısı, mental durum değişikliği, görme bozukluğu veya kortikal körlüğü içerebilir

ve kontrolsüz hipertansiyondan ayırt etmek zor olabilir. Tanıyı doğrulamak için beyin görüntüleme gereklidir. RPLS belirtileri/ semptomları mevcut olduğunda TKİ bırakılmalıdır. Tedaviye yeniden başlamanın güvenliği bilinmemektedir.

### **Retinal Toksikite:**

Ponatinib tedavisi alırken makula ödemi, retinal ven tıkanıklığı ve retina kanaması gibi ciddi retinal toksisiteler meydana gelebilir (%3) ve körlüğe neden olabilir. Oftalmolojik muayeneler tedavi başlangıcında ve tedavi sırasında önerilmektedir. Damar oklüzyonundan şüpheleniliyorsa tedavi bırakılmalıdır. Tanı doğrulanırsa, tedaviye yeniden başlamadan önce yararları ve riskleri göz önünde bulundurulmalıdır.

### **Pankreatit ve Lipaz Yükselmesi:**

Ponatinib tedavisi sırasında yükselmiş lipaz ve akut pankreatit (%5-8) vakaları bildirilmiştir. Pankreatit sıklığı tedavinin ilk iki ayında daha fazladır. Pankreatit veya alkol kötüye kullanımı öyküsü olan hastalar daha sık izlem gerektirebilir. Grade 3 veya üzeri hipertrigliseridemi, pankreatit riskini azaltmak için yönetilmelidir. Hastalarda abdominal semptomlarla birlikte lipazda artış gelişirse, pankreatit tanısı ekarte edilene kadar tedaviye ara verilmelidir. Dozun azaltulması, ara verilmesi veya kesilmesi gerekli olabilir. Çoğu pankreatit vakasının, tedaviye ara verilmesi veya azaltulmasından sonraki 2 hafta içinde düzeldiği bildirilmiştir. Grade 4 pankreatit gelişen hastalarda tedavi tamamen kesilmelidir (37).

### **Hiperürisemi:**

Hiperürisemi (%1-7), ponatinib tarafından hücre lizizinden kaynaklanabilir ve elektrolit bozukluklarına veya akut böbrek yetmezliğine yol açabilir. Lösemiler, yüksek dereceli lenfomalar ve miyeloproliferatif hastalıklar gibi yüksek oranda proliferatif tümörlerde görülür. Önceden böbrek fonksiyon bozukluğu, özellikle üreter obstrüksiyonu olan hastalarda risk artabilir (52). Yüksek riskli hastalar için ürik asit seviyesi normal bile olsa profilaktik tedavi önerilmektedir (53):

- Agresif hidrasyon: 3 L/m<sup>2</sup>/24 saat hedef idrar çıkışı >100 mL/saat,
- Mümkünse, hiperürisemiye (Örn. tiyazid diüretikleri) veya asidik idrara (Örn. salisilatlar) neden olan ilaçlara ara verilmesi,
- Elektrolitler, kalsiyum, fosfat, böbrek fonksiyonu, LDH ve ürik asit 24-48 saat takip edilmeli,
- Elektrolitlerin gereği gibi düzenlenmesi,
- Allopurinol başlangıçta 600 mg po, daha sonra 300 mg po 6sa x 6 doz, daha sonra günde 300 mg po x 5-7 gün.

Yalnızca ürik asit seviyesi yükselmişse sodyum bikarbonat IV veya PO titre edilerek pH>7 olacak şekilde idrar alkalize edilmelidir. Rasburikaz (FASTURTEC®), ürik asidin suda çözünür bir metabolite oksidasyonunu katalize eden ve idrarın alkalinizasyonu ihtiyacını ortadan kaldıran yeni bir ürikolitik ajandır (54). Hiperürisemi tedavisi veya profilaksisi için kullanılabilir. Fosfat yükselirse alüminyum hidroksit (örn. AMPHOGEL®) oral şekilde eklenebilir. Alüminyum hidroksit eklenmişse sodyum bikarbonat kesilmelidir (55).

### **Proteinüri:**

Anti-VEGF tedavisi sırasında proteinüri oluşabilmektedir. Tedavi boyunca izleme için dipstick idrar tahlili önerilmektedir (proteinüri görülme oranı %34, ciddi proteinüri %11). Proteinüri saptanursa, ilaca ara verilmesi, ayarlanması veya kesilmesi gerekebilir. Nefrotik sendrom gelişirse TKİ tamamen kesilmelidir (44).

### **Renal yetmezlik:**

Lenvatinib alan hastalarda renal hasar ve renal yetmezlik bildirilmiştir (%4-14). Lenvatinib tedavisi sırasında gelişebilen kusma (%36) ve ishal (%67), dehidratasyon ve hipovolemiye yol açacağından, böbrek yetmezliği için primer risk faktörlerini oluşturmaktadır. Lenvatinibin neden olduğu böbrek yetmezliği riskini azaltmak için, grade 1 diyare, kusma veya diğer gastrointestinal semptomların aktif yönetimi standart antidiyare tedavisi, antiemetikler ve oral hidrasyon ile hemen başlatılmalıdır. Tolere edilemeyen grade 2 (veya daha fazla) ishal/kusma olması halinde lenvatinibin geçici olarak kesilmesi, dozun azaltılması veya tedavinin kesilmesi düşünülmelidir. Grade 3 veya 4 renal hasar/yetmezlik meydana gelirse klinik düzeline kadar lenvatinibe ara verilmeli, kliniğin ciddiyetine ve kalıcılığına bağlı olarak tedaviye azaltılmış dozda devam etmek veya tedaviyi tamamen kesmek düşünülmelidir (44).

## **7. NTRK Hedefli Tedaviler**

Transmembran reseptör proteinleri olan tropomiyosin reseptör kinaz (TRK) ailesi, nörotrofik tirozin reseptör kinaz (NTRK); NTRK1, NTRK2 ve NTRK3 genleri ile kodlanan üç reseptör tirozin kinazı (TRKA, TRKB ve TRKC) ihtiva eder. Bu reseptörler farklı nötrofin ligandlarının bağlanması ile aktive olur. NTRK gen füzyonunun neden olduğu yapısal yeniden düzenleme ile kimerik TRK füzyon proteini oluşur ve kansere neden olan sinyal yollarında sürekli bir aşağı akış meydana getirir. Sonuç olarak bu füzyonlar kanser tedavisi için önemli hedefler haline gelmiştir. Oluşan füzyon proteinleri-

nin selektif inhibitörleri, TRK füzyon pozitif solid tümörlerin tedavisinde, kalıcı ve güçlü etkinliğe sahiptir. NTRK gen TRK füzyonu KHDAK'da çok nadir, kolorektal kanser, kolanjiokarsinom, melanom ve diğer solid tümörlerde tespit edilmiştir. Selektif pan-TRK inhibitörü olan larotrectinib, TRK füzyonu pozitif tümörü olan hastalarda kullanılmış ve ciddi oranda tümör küçümesi sağlamıştır. ALK/ROS1/TRK inhibitörü olan entrectinib hem NTRK füzyonu içeren tümörlerde hem de ROS1 füzyonu olan KHDAK'da ciddi klinik etkinlik göstermiştir (56).

TRK yolağı iştah, denge ve ağrı duyarlılığını kontrol eder ve TRK inhibitörleri bu etkileri ile ilgili kilo alma, baş dönmesi, hepatotoksisite, geri çekilme ağrısı, nörotoksisite gibi yan etkiler yaparlar (84). Ayrıca entrectinibe özgü beklenen yan etkiler ise hiperürisemi, kalp yetmezliği, QT süresinde uzama ve kemik fraktürleri olarak raporlanmıştır (57).

### **Yan Etkileri**

#### **Nörolojik/Psikiyatrik Advers Olaylar:**

Larotrectinib kullanan hastaların yaklaşık %63'ünde rapor edilmiştir ve baş dönmesi (%26-27), kognitif bozukluk (%11), duygudurum bozuklukları (%14) ve uyku bozukluklarını (%10) içermektedir. Genellikle tedavinin ilk üç ila altı ayı içinde meydana gelmektedir. Hastalar, nörolojik semptomlar yaşıyorsa, potansiyel olarak tehlikeli makineler kullanmamalı veya çalıştırmamalıdır. Bilişsel bozukluğun medyan başlangıç süresi 5 ile 6 aydır ve hafıza bozukluğu, kafa karışıklığı, dikkat bozukluğu ve deliryumu içerebilmektedir. Duygu durum bozukluklarının ortalama başlama süresi ise yaklaşık 4 aydır ve anksiyete, depresyon, ajitasyon ve sinirlilik görülebilmektedir. Uykusuzluk, somnolans ve diğer uyku bozuklukları raporlanmıştır. Semptomların şiddetine bağlı olarak, larotrectinib dozuna ara verilmesi, dozun azaltılması veya tedavinin kesilmesi düşünülebilmektedir (58).

#### **Merkezi sinir sistemi (MSS) advers reaksiyonları:**

Entrectinib kullanan hastalarda geniş bir merkezi sinir sistemi (MSS) advers reaksiyonları yelpazesi rapor edilmiştir. Daha önce MSS'ne RT alan beyin metastazlı hastalar, baş dönmesi (%38), baş ağrısı (%18), denge bozukluğu, parestezi (%29-34) ve konfüzyonel durumlar açısından yüksek risk altında olabilmektedir. Bilişsel bozukluklar hastaların yaklaşık %27'sinde rapor edilmiştir ve konfüzyon, mental durum değişiklikleri, dikkat bozuklukları, hafıza bozukluğu, amnezi, deliryum, afazi ve halüsinasyonlar şeklinde görülebilmektedir. Hastaların çoğunda bilişsel semptomlar tedaviye başladıktan sonraki 3 ay içinde ortaya çıkmaktadır. İlaça ara verilmesi, ilaç dozunun azaltılması veya tedavinin kesilmesi gerekebilir (59).

**Çekilme Ağrısı:**

TRK inhibitörleri ile ilgili bir sınıf etkisi olarak ilişkilendirilmiştir. Çekilme ağrısı, TRK inhibitörünün geçici veya kalıcı olarak kesilmesiyle yaşanan ağrı olarak tanımlanmaktadır ve tüm vücut ağrısı, kas ağrısı, allodini (Normalde ağrıya neden olmayan uyarıcının ağrıya neden olduğu durum) ve/veya baş ağrısı şeklinde ortaya çıkabilmektedir. 6 ay veya daha uzun süredir tedavi gören hastalarda daha sık görülmektedir. Tedavinin kesilmesinden sonra ortalama başlangıç süresi 2 gündür. TRK inhibitörünün yeniden başlatılmasının, etkili bir yönetim müdahalesi olduğu belirtilmiştir (60).

**Görme Bozuklukları:**

Görme bozuklukları hastaların %21'inde rapor edilmiştir ve bulanık görme, fotofobi, çift görme, görme bozukluğu, fotopsi, katarakt oluşumunu içerebilir. Yeni görme değişiklikleri veya günlük yaşam aktivitelerini engelleyen değişiklikler olan hastalarda oftalmolojik değerlendirme yapılmalıdır. Göz toksisitesi olan hastalarda doz azaltılması veya ilacın kesilmesi gereklidir (59).

Larotrectinib kullanan hastalarda %25-42 anemi, %13-36 nötropeni, %27 kabızlık, %26 diyare, %25 bulantı-kusma, %16-19 periferik ödem, %33-36 fatik, %23 pireksi, %7-9 iskelet kırıkları, %25-50 transaminaz yüksekliği, %25 hipokalsemi, %10-36 hipoalbuminemi, %42 kas-iskelet ağrısı, %15 baş ağrısı, %30 öksürük gibi yan etkiler görülmüştür (58). Ayrıca entrectinib kullanan hastalarda %35 diyare, %40 ödem, %48 fatik, %4 pnömoni, %5-6 kemik kırıkları, yaklaşık %40'a varan transaminaz yüksekliği, %2-3 QT uzaması, %9-52 hiperürisemi, %28 hipoalbuminemi, %30 dispne, %18 hipotansiyon, %3-4 pulmoner emboli gibi yan etkiler de rapor edilmiştir (59).

**8. RAS-RAF-MEK-MAP Kinaz Yolağı İnhibitörleri ve B-RAF-MEK İnhibitörü Kombinasyonları**

Mitojen aktif protein kinaz (MAPK) sinyal yolağı, RAS, RAF, MEK, ERK proteinlerinin fonksiyon gördüğü, hücre büyümesi ve çoğalmasında önemli rol oynayan bir sinyal yolağıdır (61). Geliştirilen B-RAF ve MEK inhibitörü hedefli tedaviler B-RAF mutant metastatik malign melanom, metastatik KHDAK ve metastatik kolorektal kanser başta olmak üzere birçok kanser türü için umut vaat edici sonuçlar ortaya koymuştur (62). Ancak; B-RAF inhibitörleri ile bir süre sonra tedaviye direnç ve sonrasında hastalık ilerlemesi gelişmektedir. B-RAF inhibitörlerine MEK inhibitörlerinin eklenmesi ile oluşan kombinasyon tedavileri, B-RAF inhibitörü tedavisi sonrası görülebilen paradoksal olarak aktive olan MAPK yolağının MEK inhibitörleri aracılığı ile baskılanması tedavinin ana hedefini ortaya koymaktadır. Bunun yanında

bu kombinasyon tedavisinin daha az toksik ve daha az sekonder malignite gelişimine yol açtığı gösterilmiştir. Bu amaçla dabrafenib-trametininib, vemurafenib-cobimetininib ve encorafenib-binimetininib B-RAF-MEK inhibitörü kombinasyon tedavileri geliştirilmiştir.

### **BRAF İnhibitörleri: Dabrafenib, Vemurafenib, Encorafenib Yan Etkileri**

BRAF inhibitörleri ile en sık görülen yan etkiler dermatolojik yan etkiler, ilaç ateşi, baş ağrısı, artralji, diyare ve yorgunluktur (63).

### **Sekonder Malignensiler:**

BRAF inhibitörleri ile etki mekanizmasına bağlı olarak, mutasyon veya BRAF inhibitörlerine maruz kalan BRAF wild tip hücrelerinde MAP-kinaz sinyallesinin paradoksal aktivasyonu nedeniyle RAS aktivasyonu ile ilişkili maligniteleri artırabilmektedir. RAS mutasyonları ile bağlantılı kanserlerin ilerlemesine neden olabilmektedir. Önceden veya eşzamanlı kanseri olan hastalarda, özellikle RAS mutasyonları ile ilişkili olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Kombinasyon tedavisine (B-RAF-MEK inhibitörü kombinasyonu) kıyasla tek ajan olarak kullanıldığında sekonder malignite geliştirme riski daha yüksek görünmektedir. Kutanöz skuamöz hücreli karsinom (%6-19), bazal hücreli karsinom (%2), yeni primer melanomlar (%1-2) ve kutanöz olmayan maligniteler (%2) dahil olmak üzere sekonder malignite gelişimleri bildirilmiştir (64). Diğer maligniteler için tarama, BRAF inhibitörleri ile tedaviye başlamadan önce başlanmalı ve tedavi sırasında ise tekrarlanmalıdır. Önerilen tarama baş ve boyun, pelvik ve anal muayenelerin yanı sıra Toraks BT'yi ve gerektiğinde diğer testleri içerebilmektedir. Deri dışı maligniteler için izlemenin de tedavinin kesilmesinden sonra 6 aya kadar devam etmesi önerilir. Tedaviden önce, tedavi sırasında ve tedavi bittikten sonra cilt muayenesi yapılmalıdır. Kutanöz skuamöz hücreli karsinom, dabrafenib ile % 6-19, vemurafenib ile %18-26 sıklığında bildirilmektedir. Vakalar tedavinin erken döneminde ortaya çıkar ve ilk ortaya çıkışa kadar geçen median süre 7-8 haftadır. Potansiyel risk faktörleri arasında yaş ( $\geq 65$  yaş), önceki cilt kanseri, RAS gen mutasyonları ve kronik güneşe maruz kalma yer alır. Şüpheli cilt lezyonları eksize edilmelidir. Kutanöz skuamöz hücreli karsinom ve yeni primer melanomlar dermatolojik ekzisyonla tedavi edilebilir; doz kesintileri veya modifikasyonları önerilmez. Kutanöz olmayan, yeni primer/tekrarlayan maligniteler (Örn. kolorektal adenokarsinom, pankreas adenokarsinomu) bildirilmiştir ve standart klinik uygulamaya göre yönetilmelidir. Hastalar, tedavi öncesinde, sırasında ve sonrasında 6 aya kadar veya başka bir kemoterapi tedavisinin başlamasına kadar kutanöz dışı malignitelerin belirti ve semptomları açısından değerlendirilmelidir (65,66).



**Ateş:**

B-RAF inhibitörü dabrafenib ile tedavi sırasında ateş ve ciddi enfeksiyöz olmayan ateşli olaylar bildirilmiştir (%24-31). Enfeksiyon yokluğunda 38.5°C veya daha yüksek pireksi veya herhangi bir şiddette ateşin eşlik ettiği rigor, titreme, dehidratasyon, hipotansiyon veya böbrek yetmezliği geliştiğinde dabrafenibe ara verilmelidir. Ateş düzeldiğinde, tedaviye aynı dozda veya azaltılmış dozda yeniden başlanabilir; profilaktik ateş düşürücüler gerekebilir (67).

**Akut Böbrek Hasarı/Renal Yetmezlik:**

Dabrafenib monoterapisi alan hastaların %1-4'ünde böbrek yetmezliği rapor edilmiştir ve ateş ve/veya dehidratasyon ile ilişkili olabilmektedir. Dabrafenib diğer tedavilerle (Örn. trametinib) birlikte verildiğinde renal yetmezlik insidansı artabilir. Granüloamatöz/tubulointerstisyel nefrit nadiren bildirilmiştir. Hasar mekanizması, BRAF inhibisyonuna bağlı tübüler ve interstisyel hasar gibi görünmektedir. Özellikle şiddetli pireksi olayları sırasında ve sonrasında, disfonksiyonun erken tespiti için böbrek fonksiyonu yakından izlenmelidir (67). Vemurafenib ile ilişkili akut böbrek hasarı raporları, hafif ile orta kreatinin yükselmelerinden (%30-40) akut interstisyel nefrit ve akut tübüler nekroza kadar değişkenlik gösrerebilmektedir (%1-10). Çoğu durumda, kreatinin yükselmeleri hafif ile orta (normalin üst sınırının 3 katına kadar) derecede ve geri dönüşümlü olabilmektedir. Bazı durumlarda, renal hasar ilaca başladıktan 1-2 hafta sonra ortaya çıkabilmektedir; ancak genellikle renal hasar şekli daha subakuttur ve 1-2 ay içinde ortaya çıkabilmektedir. Bu böbrek hasarının hem akut hem de kronik bir bileşeni olması da mümkündür. Disfonksiyonun erken tespiti için böbrek fonksiyonu yakından izlenmesi önerilmektedir (68).

**Dupuytren Kontraktürü ve Plantar Fasyal Fibromatoz:**

Vemurafenib alan hastalarda yaklaşık %1 oranında bildirilmiştir. Vakaların çoğunluğu hafif ila orta şiddette olmasına rağmen, Dupuytren kontraktürü ile ilgili sakatlık vakaları da bildirilmiştir. İlaç dozunun azaltılması, tedaviye ara verilmesi veya tedavinin kesilmesi ile yönetilmesi önerilmektedir (69).

**Hepatotoksisite:**

Vemurafenib ile koagülopati veya karaciğer yetmezliği dahil olmak üzere fonksiyonel karaciğer yetmezliğine yol açan karaciğer hasarı meydana gelebilmektedir (<%1). Transaminazlarda, alkalin fosfatazda ve bilirubinde yükselmeler rapor edilmiştir (Tablo 1). Başlangıç süresinin, tedaviye

başladıktan sonraki 2 ay içinde olduğu bildirilmektedir. Laboratuvar anormalliklerini veya karaciğer hasarını, ilaç dozunda azaltma, geçici ara verme veya tedaviyi tamamen keserek yönetmek gerekmektedir (70).

### **Hipersensitivite Reaksiyonları:**

Anafilaksi dahil aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Gözlenen semptomlar arasında yaygın döküntü, eritem, ateş, titreme ve hipotansiyon bulunmaktadır. DRESS sendromu (<%1) dahil olmak üzere Stevens-Johnson Sendromu (<%1) ve Toksik Epidermal Nekroliz (<%1) gibi şiddetli dermatolojik reaksiyonlar da bildirilmiştir ve yaşamı tehdit edici olabilmektedir. Şiddetli reaksiyonlar yaşayan hastalarda vemurafenib kalıcı olarak kesilmelidir (71).

### **Pankreatit:**

Genellikle vemurafenib tedavisine başlandıktan sonraki ilk iki hafta içinde ilaca bağlı pankreatit vakaları bildirilmiştir (<%1). Açıklanamayan karın ağrısının derhal araştırılması önerilmektedir. Bir pankreatit atağının ardından vemurafenib yeniden başlatılırsa doz değişikliği düşünülmelidir (72).

### **QT uzaması:**

Vemurafenib ile QTc uzaması gözlenmiştir. Tedavi sırasında EKG ve elektrolitler izlenmelidir. Düzeltilemeyen elektrolit anormallikleri, uzun QT sendromu olan veya diğer QT uzatıcı ajanlarla eş zamanlı tedavi gören hastalarda vemurafenib önerilmemektedir. QTc aralığı 500 milisaniyeden fazla olan hastalarda vemurafenib başlatılmamalıdır. Tedavi sırasında 3. derece QTc uzaması (QTc 500 ms'den fazla) gelişirse, elektrolit anormallikleri düzeltilene ve kardiyak risk faktörleri kontrol edilene kadar vemurafenib tedavisine devam edilmelidir. QTc aralığı 500 ms'nin altına düştüğünde vemurafenib azaltılmış bir dozda yeniden başlatılabilir. QTc aralığı 500 ms'den fazla kalırsa ve başlangıca göre 60 ms'den fazlaysa vemurafenib kalıcı olarak kesilmelidir (65).

### **Radyasyon Duyarlılığı ve Recall Reaksiyonları:**

Hem eş zamanlı hem de eş zamanlı olmayan vemurafenib ile ilişkili olarak hedeflenen dokularda radyasyon duyarlılığı ve recall reaksiyonları bildirilmiştir. Duyarlılık, radyasyon reaksiyonunun güçlenmesi ile karakterize edilir. Reaksiyonun şiddeti lokal radyasyon hasarı için beklenenden bile daha fazla olabilmektedir. Duyarlılık reaksiyonlarının çoğu, eşzamanlı uygulama sırasında veya radyasyonun tamamlanmasından sonraki 3 gün

içinde vemurafenib uygulandığında rapor edilmiştir. Recall reaksiyonları, önceden ışınlanmış bir alanla sınırlı olan akut inflamasyon ile kendini gösterir ve radyasyonun tamamlanmasından 7 gün veya daha fazla bir süre sonra vemurafenib uygulamasıyla tetiklenebilmektedir. Radyasyon duyarlılığı veya recall vakalarının çoğu kutanözdür; ancak bazen ölümcül sonuçlarla viseral organ tutulumu da bildirilmiştir (72).

#### **Kanama:**

Kanama, encorafenib kullanan hastaların %19'unda bildirilmektedir. En sık bildirilen olaylar burun kanaması (%7), gastrointestinal kanama (%4), hematüri (%3), hematokezya (%2-3), rektal kanama (%2) ve hemoroidal kanamadır (%1). Yeni veya ilerleyici beyin metastazlarında ölümcül beyin kanaması bildirilmiştir. Kanama olayının ciddiyetine bağlı olarak, ilaca ara verilmesi, ilaç dozunun azaltılması veya tedavinin kesilmesi gerekebilmektedir (66).

#### **Göz Toksisitesi:**

Encorafenib tedavisi sırasında iritis ve iridosiklit dahil olmak üzere üveit (%4) ve retinal pigment epitel dekolmanı (%20) bildirilmiştir. Azalmış santral görme, bulanık görme veya görme kaybı gibi yeni veya kötüleşen görme bozuklukları bildiren hastalara oftalmolojik değerlendirme planlanmalıdır. Semptomları yönetmek için ilaca ara verilmesi, ilaç dozunun azaltılması veya tedavinin kesilmesi gerekebilmektedir (66).

#### **MEK inhibitörleri: Trametinib, Cobimetinib, Binimetinib Yan Etkileri**

##### **Kanama:**

MEK inhibitörleri ile tedavi olan hastaların yaklaşık %10-20 kadarında kanama (herhangi bir grad) rapor edilmiştir (73,74,75). Hematüri ve serebral, gastrointestinal ve üreme sistemi kanaması bildirilmiş olup hastaların %2 kadarında majör hemorajik olaylar (mide veya intrakraniyal kanama gibi) meydana gelmiştir. Eş zamanlı antiplatelet veya antikoagülan tedavi alan hastalarda veya tedavi sırasında beyin metastazı gelişen hastalarda ciddi olay riski artabilmektedir (73). Kanama, dört haftaya kadar tedavi kesintisi ile yönetilebilmektedir, ardından semptomlar grade 1 veya daha az düzelse doz azaltılabilir. Grade 4 kanama durumunda kalıcı olarak tedavi kesilmelidir (74).

##### **Kardiyovasküler Etkileri:**

Kalp yetmezliği ve LVEF'de azalma gibi kardiyovasküler etkiler, MEK inhibitörleri ile ilişkilendirilmiştir (%1-11) ve dozun azaltılması ve/veya ke-

silmesini gerektirebilir. Medyan ilk ortaya çıkma süresi yaklaşık 3-4 aydır. Kardiyomiyopati asemptomatik veya semptomatik azalmış LVEF olarak ortaya çıkabilir ve hastaların çoğunda geri dönüşlüdür. LVEF'yi başlangıçta ve tedaviye başladıktan sonraki 8 hafta içinde takip etmek gereklidir. Aşağıdaki durumlarda MEK inhibitörleri kalıcı olarak sonlandırılmalıdır (74,75):

- Semptomatik konjestif kalp yetmezliği veya,
- Başlangıca göre %20'den fazla LVEF düşüşü ve normalin alt sınırının altındaysa veya,
- Başlangıca göre %10 veya daha fazla LVEF düşüşü ve normalin alt sınırının altında ve ilaca ara verildikten sonraki 4 hafta içinde normal LVEF değerinde düzelme yoksa

Semptomlar genellikle hastaların çoğunda dört ay içinde düzelmektedir. Tedaviye ara verildikten sonra MEK inhibitörlerine yeniden başlarken, azaltılmış bir dozla başlanmalıdır ve LVEF daha sık takip edilmelidir.

#### **Göz toksisitesi/Retinal Ven Oklüzyonu (RVO):**

MEK inhibitörlerinin bilinen bir sınıf ilişkili etkisidir (<%1). Retina pigment epitel dekolmanı (RPED), seröz retinopati ve retinal ven oklüzyonu (RVO) gibi oküler etkiler bildirilmiştir. Binimetinib ile RVO, seröz retinopati %20 ve üveit %4 sıklıkta görülmüştür (75). RVO için bilinen risk faktörleri veya RVO öyküsü olan hastalarda binimetinib tedavisinin güvenliği bilinmemektedir. Oftalmik muayeneler, klinik olarak endikeyse başlangıçta ve hasta yeni görme bozuklukları bildirdiğinde yapılmalıdır. RPED iki taraflı, multifokaldır ve bulanık görme ve azalmış keskinlik ile ilişkilidir. Önerilen günlük rejimin üzerindeki dozlar, artan RPED ile ilişkilendirilmiştir. İlacın azaltılması ve/veya ara verilmesi gerekebilir. Doz azaltma/ara verme sırasında RPED nüksü görülen hastalarda veya doz kesilmesinden sonraki 3 hafta içinde düzelmeyen RPED hastalarında MEK inhibitörü tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir (73). RVO aniden ortaya çıkarabilir ve genellikle sadece bir gözü etkileyen bulanık, santral görmeye azalma olarak ortaya çıkmaktadır. RVO maküler ödem, görme kaybı, neovaskülarizasyon ve glokoma yol açabilmektedir. RVO gelişirse tedaviyi kalıcı olarak bırakmak gereklidir. Tam iyileşme mümkün olmayabilir (73). Seröz retinopati (Retinanın katmanları içinde sıvı birikmesi) sıklıkla asemptomatiktir ve genellikle koryoretinopati veya retina dekolmanı olarak ortaya çıkar. Seröz retinopati için tedaviye dört haftaya kadar ara verilmelidir. Semptomlar grade 1 veya daha azına dönerse, tedavinin azaltılmış bir dozda yeniden başlanması düşünülmelidir. Dört hafta içinde iyileşme olmazsa, ilaç tamamen kesilmelidir. Tedavi başlangıcında, tedavi sırasında düzenli olarak ve hasta yeni görme bozuklukları bildirdiğinde oftalmik muayeneler yapılmalıdır (74).

**Cilt toksisitesi:**

Tırnak değişiklikleri ve ciddi cilt enfeksiyonları dahil olmak üzere hastaların %87-92'sinde cilt toksisiteleri bildirilmiştir (73). Deri döküntüsü (%39) şiddetli olabilir ve bazı durumlarda hospitalizasyon gerektirebilir (74). Tedaviye başladıktan 2 hafta sonra ve daha sonra klinik olarak periyodik olarak hastalar takip edilmelidir. Akneiform olmayan veya makülopapüler döküntüsü olan hastalarda tedaviye doz modifikasyonu yapılmadan devam edilebilir; ancak akneiform döküntüler tedaviye ara verilmesini, dozun azaltılmasını veya ilacın tamamen kesilmesini gerektirebilir. Tolere edilemeyen grade 2 döküntü veya tedaviye ara verilmesine rağmen 3 hafta içinde düzelmeyen grade 3 döküntü için MEK inhibitörü tamamen kesilmelidir (73).

**Sekonder Malignansiler:**

Kutanöz skuamöz hücreli karsinom (%3), bazal hücreli karsinom (%2-4), keratoakantom (%1) ve sekonder primer melanom (<%1) gibi yeni primer kutanöz malignansiler bildirilmiştir. Bazal hücreli karsinomun saptanmasına kadar geçen medyan süre dört aydır; ancak cobimetinibin başlangıcından sonraki bir ay gibi erken bir tarihte de saptanabilmektedir (74). Kutanöz skuamöz hücreli karsinomun ilk ortaya çıkışı için medyan başlangıç, binimetinib başlatıldıktan sonra yaklaşık 6 aydır. Tedavi öncesinde ve sırasında düzenli olarak dermatolojik değerlendirmeler yapılmalı ve tedavinin kesilmesini takiben 6 ay boyunca bu kontrollere devam edilmelidir. Şüpheli cilt lezyonları için eksizyon önerilmektedir. Hastalara yeni cilt lezyonlarını derhal bildirmeleri tavsiye edilmelidir (74,75).

**Kreatin fosfokinaz (CPK) yükselmeleri ve rabdomiyoliz:**

Cobimetinib alan hastaların %65'inde, binimetinib alan hastaların %58'inde yükselmiş serum CPK bildirilmiştir ve tedaviye ara verilmesini, dozun azaltılmasını veya kesilmesini gerektirebilir (74). Binimetinib ayrıca kas ağrısına, kramplara ve eklem sertliğine neden olabilmektedir. Rabdomiyoliz hastaların %1'inden azında rapor edilmiştir. CPK'nin yükselmesini takiben, etyolojiye yönelik değerlendirme rabdomiyolizin yanı sıra kardiyak hasar gibi diğer nedenler için de değerlendirmeyi içermelidir. Rabdomiyoliz, kas ağrıları, spazm veya güçsüzlük ve koyu veya kırmızımsı renkli idrar ile kendini gösterebilmektedir. Hasta semptomatikse, CPK'da herhangi bir grade 4 yükselme veya böbrek yetmezliğinin eşlik ettiği herhangi bir grade CPK yükselmesi varsa, tedaviye dört haftaya kadar ara verilmelidir. CPK seviyeleri 3. veya daha düşük bir grade seviyeye düşerse tedavi düşük dozda yeniden başlatılabilir. Semptomlarda herhangi bir iyileşme olmazsa, ilaç kalıcı olarak kesilmelidir (74,75).

**Fotosensitivite:**

Cobimetinib, vemurafenib gibi diğer ilaçlarla kombine olarak verildiğinde fotosensitivite oluşabilmektedir (%41-47). Kombinasyon tedavisi alan hastaların yaklaşık yarısında hafif ile şiddetli ışığa duyarlılık bildirilmiştir. Güneşe maruz kalma en aza indirilmeli ve mümkünse önlenmelidir. Dışarıdayken koruyucu giysiler ve geniş spektrumlu UVA/UVB güneş kremi ve dudak kremi kullanılmalıdır. Tolere edilemeyen reaksiyonlar tedaviye ara verilmesini gerektirebilir. Tedavi hasta kliniğine bağlı olarak doz değişikliği yapılmadan yeniden başlatılabilir (74).

**İnterstisyel Akciğer Hastalığı (İAH):**

Pnömoni dahil İAH gelişimi (<%1) bildirilmiştir. Yeni veya progresif açıklanamayan pulmoner semptomlar/bulgular, olası İAH açısından araştırılmalıdır. Grade 2 veya daha ileri İAH gelişirse tedaviye ara verilmelidir. Tedavi devam ederse dozun azaltılması gerekmektedir. Semptomlar 4 hafta içinde düzelmezse tedavi kalıcı olarak kesilmelidir (75).

**9. PI3K-mTOR Yolağı İnhibitörleri**

Fosfatidilinozitol 3-kinaz mammalian target of rapamycin (PI3K/mTOR) yolu hücre döngüsünün düzenlenmesinde önemli olan hücre içi bir sinyal ileti yoludur. Bu sinyal iletim yolundaki aktivasyon, hücrenin büyüme, hayatta kalma ve proliferasyonunu indüklemektedir. PI3K/mTOR hiperaktivasyonu insan kanserlerinin yüksek bir yüzdesinde gözlenmiştir (76). Meme ve akciğer kanseri gibi solid tümörlerde PI3K inhibitörlerinin etkinliğinin sınırlı olması, bu tümörlerde eş zamanlı BRAF, EGFR ERBB2 gibi diğer onkogenik mutasyonların görülmeleri ile açıklanmaktadır. Bu sebeple PI3K inhibitörleri diğer hedeflenmiş tedaviler ile kombine kullanıldığında daha etkin olabilmektedir. Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) proteinini içeren mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex 1) multimerik protein kompleksi PI3K/AKT yolağındaki önemli bir düzenleyicidir. Everolimus ve temsirolimus, mTORC1'i inhibe eden rapamisin analoglarıdır. Bu ilaçlar metastatik böbrek kanseri, meme kanseri, belirli nöroendokrin tümörler ve subependimal dev hücreli astrositom tedavisinde kullanılmaktadır. Alpelisib ise p110 $\alpha$ 'yı diğer izoformlardan yaklaşık 50 kat daha güçlü şekilde seçici olarak inhibe eden, oral yoldan alınan, küçük moleküllü bir PI3K inhibitörüdür. Alpelisib ile fulvestrant kombinasyonu, PIK3CA-mutasyonu olan, östrojen-reseptör-pozitif HER-2 negatif daha metastatik meme kanserli hastalarda kullanılmaktadır (77). Tüm onaylanmış moleküller için en dikkat çeken uyarı pnömoni başta olmak üzere enfeksiyon riski ve immün baskılamadır. İmmün baskılayıcı etkiden kaynaklanan doz sınırlayıcı toksisite be-

lirgindir (77). Ek olarak, PI3K inhibitörleri hiperglisemi (Özellikle PI3K alfa izoformunu inhibe ederken), kızarıklık ve yorgunluğa da neden olur.

### **Yan Etkileri**

Alpelisib, stomatit, ishal, döküntü ve hiperglisemi dahil olmak üzere birçok önemli yan etki ile ilişkilidir. Bir çalışmaya göre hastalarda meydana gelen herhangi bir grad advers olaylar; hiperglisemi, ishal, bulantı, iştah azalması ve döküntü veya makülopapüler döküntüdür. Bu çalışmaya göre en yaygın grade 3 veya 4 advers olaylar hiperglisemi, döküntü, makülopapüler döküntü ve ishal olarak rapor edilmiş; alpelisibin kesilmesine yol açan en sık görülen yan etki hiperglisemi ve döküntü olarak tesbit edilmiştir (77).

### **Döküntü ve Şiddetli Kutanöz Advers Reaksiyonlar:**

Grad 1 ve 2 ise alpelisib doz ayarlaması gerekli değildir; topikal kortikosteroid tedavisi başlatılmalıdır (grade 1; aktif cilt toksisitesi ile <%10 VYA ve grade 2; aktif cilt toksisitesi ile %10 ila %30 VYA). Semptomları yönetmek için oral antihistaminik eklenebilir. Uygun tedaviden sonraki 28 gün içinde aktif döküntü düzelmezse, düşük dozlu bir sistemik kortikosteroid eklenebilir. Döküntü 10 gün içinde grade  $\leq 1$ 'e gerilerse, sistemik kortikosteroid kesilebilir. Etyoloji şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar ise alpelisib kalıcı olarak bırakılmalıdır. Grade 3 cilt toksisitesinde alpelisibe ara verilmelidir (Grade 3; tıbbi tedaviye yanıt vermeyen şiddetli döküntü veya >%30 VYA ile aktif cilt toksisitesi). Topikal/sistemik kortikosteroid ve oral antihistaminik tedavisi başlatılarak, yoğunlaştırılabilir. Etyoloji şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar ise alpelisib kalıcı olarak kesilmelidir. Etyoloji bir şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar değilse, grad  $\leq 1$  olana kadar doza ara verilmelidir, ardından alpelisibe bir sonraki düşük doz seviyesinde devam edilebilir. Grade 4 (şiddetli büllöz, kabarma veya pul pul dökülen cilt veya IV antibiyotik gerektiren süperenfeksiyon ile ilişkili herhangi bir % VYA tutulumu veya yaşamı tehdit eden sonuçlar)'te ilaç tamamen kesilmelidir (78).

### **Hiperglisemi:**

Açlık glikozu >160 ile 250 mg/dL arasında olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Antihiperglisemik tedavi başlatılmalı veya antihiperglisemik ilaç dozu artırılmalıdır. Uygun antihiperglisemik tedavi altında 21 gün içinde açlık glukozu  $\leq 160$  mg/dL'ye düşmezse ilaç dozu 1 doz düzeyi kadar azaltılmalıdır (78).

Açlık glikozu >250-500 mg/dL olanlarda ilaca ara verilmelidir. Oral antihiperglisemik tedavi başlatılmalı veya yoğunlaştırılmalıdır. İntravenöz hidrasyon uygulanmalı ve gerekli tedaviler planlanmalıdır (örn. elektro-

lit/ketoasidoz/hiperosmolar bozukluklar için gerekli müdahale gibi). Uygun antihiperglisemik tedavi altında 3 ile 5 gün içinde açlık glukozu  $\leq 160$  mg/dL'ye düşerse ilaç 1 kademe düşük doz seviyesinde devam edilmelidir. Uygun antihiperglisemik tedavi altında 3 ile 5 gün içinde açlık glukozu  $\leq 160$  mg/dL'ye düşmezse, hiperglisemi tedavisinde uzman bir klinisyen ile konsültasyon önerilmektedir. Uygun antihiperglisemik tedaviyi takip eden 21 gün içinde açlık glukozu  $\leq 160$  mg/dL'ye düşmezse tedavinin kalıcı olarak kesilmesi planlanmalıdır (78).

Açlık glikozu  $>500$  mg/dL olan hastalarda ilaca ara verilmelidir. Uygun antihiperglisemik tedaviyi başlatılmalı veya varolan tedavi yoğunlaştırılmalıdır (Örn. hidrasyon, elektrolit/ketoasidoz/hiperosmolar bozukluklar için müdahale gibi). Yakın kan şekeri takibi yapılmalıdır. Açlık glukozu  $>500$  mg/dL olarak doğrulanırsa tedavi kalıcı olarak kesilmelidir (78).

### **Diyare:**

Grade 1 diyarede doz ayarlaması gerekli değildir. Uygun tedavi başlatılmalı ve klinik olarak hasta takip edilmelidir (78).

Grade 2 ve 3 diyarede grade  $\leq 1$  olana kadar ilaca ara verilmeli ve uygun tıbbi tedavi başlatılmalıdır. Gerileme olmasının ardından ilaç aynı doz seviyesinde devam edilmesi önerilmektedir. Diyare grade  $\geq 2$ 'de tekrarlırsa tedaviye grade  $\leq 1$  olana kadar ara verilir, ardından ilaca bir sonraki düşük doz seviyesinde devam edilmesi önerilmektedir. Grade 2 ve 3 kolit için enterik etkili ve/veya sistemik steroidler gibi ek tedaviler de düşünülebilmektedir (78). Grade 4 diyarede ilaç kalıcı olarak sonlandırılmalıdır (78).

### **Lokalize ve Sistemik Enfeksiyonlar:**

Pnömoni ve diğer bakteriyel enfeksiyonlar, invaziv mantar enfeksiyonları ve viral enfeksiyonlar dahil olmak üzere lokalize ve sistemik enfeksiyonlar hastaların %37'sine kadar rapor edilmiştir. Bağışıklık sisteminin baskılanması, latent viral enfeksiyonların aktivasyonu (BK virüsü ile ilişkili nefropati dahil), ölümcül enfeksiyonlar ve sepsis dahil fırsatçı enfeksiyon riskini de artırabilir. Enfeksiyonlar bazen şiddetlidir, solunum veya karaciğer yetmezliğine yol açabilmektedir ve ölümler bildirilmiştir. Enfeksiyonun hızlı teşhisi ve tedavisi önemlidir. TKİ tedavisine ara vermek veya kesmek düşünülebilir. İnvaziv sistemik mantar enfeksiyonu meydana gelirse, ilaç tamamen kesilmelidir (79).

### **Non-infeksiyöz Pnömonit/İAH (İnterstisyel akciğer hastalığı):**

Hastaların %14'ünde bildirilen non-infeksiyöz pnömoni, rapamisin türevlerinin bir sınıf etkisidir. Ağır ve ölümcül vakalar bildirilmiştir. İAH va-



kaları; örneğin pnömonit, bronşiolit obliterans organize pnömoni (BOOP), pulmoner fibrozis gözlenmiştir. Semptomlar hipoksi, plevral efüzyon, öksürük veya dispneyi içermektedir. Hastalara yeni veya kötüleşen solunum semptomlarını derhal bildirmeleri tavsiye edilmelidir. Enfeksiyöz olmayan pnömoniyi düşündüren radyolojik değişiklikler gelişen ve semptomları az olan veya hiç olmayan hastalar doz değişikliği olmaksızın devam edebilir. Semptomlar orta-şiddetli ise, semptomlar düzeline kadar tedaviye ara vermek gerekmektedir. Kortikosteroidler endike olabilir. Hasta yanıtına bağlı olarak azaltılmış bir dozda yeniden başlatılabilir (79).

### **Stomatit:**

Stomatit, mTOR inhibisyonu ile ilişkili bir sınıf etkisidir. Beyaz veya gri bir santral ve sınırları belli eritemli bir halo ile yüzeysel, ayrı ülserler olarak karakterize edilen aft benzeri oral lezyonlar olarak ortaya çıkmaktadır (%44). Ülserasyonlar tipik olarak grad 1 veya 2 şiddetindedir, ancak nispeten yüksek insidansla ortaya çıkmaktadır. Şiddetli vakalarda, stomatit oral alımı engelleyebilir ve konuşma gücüne neden olabilir. Stomatit başlangıcı, tedavinin başlangıcından 2-3 hafta sonra erken dönemde olma eğilimindedir (%20-41); ancak daha sonra (2 ay içinde) başladığı da belgelenmiştir. Semptomlar genellikle etkili yönetim ile birkaç hafta içinde düzelmektedir. Tedavi seçenekleri, TKİ dozunun azaltılması veya kesilmesiyle birlikte/olmadan topikal, sistemik veya intralezyonel kortikosteroidleri içerir. Deksametazon ağız gargarasının profilaktik kullanımının, everolimus tedavisinin ilk 8 haftasında düzenli olarak kullanıldığında grade 2 veya daha kötü stomatit gelişme insidansını azalttığı da gösterilmiştir. Sodyum bikarbonat solüsyonları veya oral antifungal ajanlar stomatit tedavisi veya önlenmesi için etkili görünmemektedir (80,81).

### **Hiperlipidemi:**

Serum lipidlerini (Kolesterol ve trigliseritler) artırabilir. Hiperlipidemili hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Kolesterol/lipidleri takibedilmeli, hiperlipidemi meydana gelirse, diyet, egzersiz, lipid düşürücü ajanlar gibi tedavi yöntemleri planlanmalıdır (79).

### **Lenfosel/sıvı birikimi:**

Sirolimus kullanımı artan sıvı birikimi ve lenfosel riski ile ilişkilendirilmiştir. Periferik ödem, lenfödem, asit ve plevral ve perikardiyal efüzyonlar (önemli efüzyonlar ve tamponad dahil) rapor edilmiştir. Kardiyovasküler hastalık (kalp yetmezliği veya hipertansiyon) ve pulmoner hastalık gibi sıvı birikiminin tolere edilemediği hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (79).

**Malignite:**

Sirolimus kullanımı, artan cilt kanseri riski dahil olmak üzere lenfoma ve diğer malignitelerin gelişimi ile ilişkili olabilmektedir. Güneşe ve ultraviyole ışığa maruz kalmayı sınırlandırmak gerekmektedir, uygun güneş koruması kullanılmalıdır (79).

**Proteinüri:**

İdame tedavisi sırasında böbrek nakli hastalarını kalsinörin inhibitörlerinden sirolimusa dönüştürürken artan idrar protein atılımı gözlemlenmiştir. Sirolimus dönüşümünden önce daha yüksek bir proteinüri seviyesi, dönüşümden sonra daha yüksek bir proteinüri derecesi ile ilişkilidir. Bazı hastalarda proteinüri nefrotik seviyelere ulaşabilir. Ayrıca yeni başlayan nefrotik sendrom da bildirilmiştir (79).

**Renal Etkiler:**

Sirolimus ve siklosporinin uzun süreli kombinasyon kullanımı serum kreatininini artırabilir ve GFR'yi azaltabilir. İmmün supresif hastalar böbrek fonksiyonunu bozabilen ve greft kaybına neden olabilen BK virus ilişkili nefropati açısından yüksek risk altındadır. Böbrek fonksiyonunda bozulma olduğuna dair kanıt varsa, immünosupresif tedaviyi azaltmak düşünülebilir. Böbrek fonksiyonunu değiştirebilecek ilaçları aynı anda alan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (79).

**Yara Ayrılması/İyileşmesi:**

Yara ayrılması ve iyileşmenin bozulması ile ilişkili olabilir; perioperatif dönemde dikkatli kullanılmalıdır. Vücut kitle indeksi (BMI)  $>30 \text{ kg/m}^2$  olan hastalarda yara iyileşmesinde bozulmanın görülme riski yüksektir (79).

**Hipersensitivite ve İnfüzyonla İlgili Reaksiyonlar:**

Temsirolimus tedavisi altında iken bilinç kaybı, hipotansiyon, göğüs ağrısı, dispne, apne ve kızarma olarak ortaya çıkabilmektedir (%9) (79). Reaksiyonların tümü olmasa da çoğu ilk dozlama ile ve sıklıkla infüzyonun başlamasından sonraki dakikalar içinde meydana gelmiştir (79). Böyle bir reaksiyon gelişmesi halinde, infüzyon durdurulmalı ve uygun tedavi yapılmalıdır. En az 30-60 dakika ara verilmeli ve sonra yeniden başlamaya çalışılmalıdır. İntravenöz H1- ve H2-blokerleri ve infüzyon hızının yavaşlatılması (en az 60 dk) önerilmektedir. Anafilaktik reaksiyon durumlarında yeniden başlama kontrendikedir (79).

## 10. Hedgehog Yolağı İnhibitörleri

Hedgehog sinyal yolağı bazal hücre proliferasyonuna ve tümör büyümesine neden olabilmektedir (82). Bazal hücreli karsinomun patogeneğinde Hedgehog yolağı ile ilgili mekanizmalar da sorumlu tutulmuştur. Bu yolaktaki sinyal, hücre yüzey reseptörü smoothed homolog (SMO) tarafından başlatılır. İki SMO inhibitörü (Hedgehog yolağı inhibitörü) vismodegib ve sonidegib (erismodegib) lokal olarak ilerlemiş veya metastatik bazal hücreli karsinomlu hastaların tedavisinde kullanılmaktadır.

### Yan Etkileri

#### Dermatolojik toksisite:

Vismodegib ile Stevens-Johnson sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) veya DRESS (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) dahil ciddi kutanöz advers reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar yaşamı tehdit edici veya ölümcül olabilmektedir. Şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar meydana gelirse vismodegibin kalıcı olarak kesilmesi gerekmektedir. SJS/TEN tipik olarak, atipik target lezyonlar, kabarcıklar, erozyonlar ve deri dekolmanı ile birleşen, eritematöz maküller ile karakterize bir kutanöz erüpsiyon ile kendini gösterir ve vakaların yüzde 90'ından fazlasında birden fazla bölgede şiddetli, mukozal tutulum ile ilişkilidir. DRESS; viseral organ tutulumu, lenfadenopati, eozinofili ve atipik lenfositoz ile birlikte yaygın deri döküntüsü ile karakterize ciddi bir advers ilaç reaksiyonudur. Klinik prezentasyon heterojendir ve hastalık seyri tipik olarak uzar. Soruna neden olan ilacın kesilmesine rağmen, hastalık alevlenmeleri oluşmaya devam edebilir. İlaça başlama ile hastalığın başlangıcı arasındaki süre, tipik olarak iki ila sekiz hafta arasında değişmektedir (83). Deri belirtileri en belirgin olanlardır ve genellikle tanı için ilk ipucudur. Erüpsiyon, birleştirici eriteme ilerleyebilen makülopapüler bir döküntü olarak başlar. Ek bulgular arasında purpura, infiltrate plaklar, püstüller, ekfoliyatif dermatit ve target benzeri lezyonlar bulunur. Lezyonlar gövde ve ekstremitelerde simetrik olarak dağılmıştır. Yüzde ödem çarpıcıdır ve vakaların çoğunda mevcuttur (%70) (83). En az bir viseral organ tutulumu hastaların yaklaşık %90'ında görülür. Karaciğer hasarı, DRESS'in en yaygın viseral organ belirtisidir ve vakaların yüzde 53 ila 90'ında meydana gelir (83). Renal, pulmoner, kardiyak tutulumlar da görülebilmektedir. Önceki iki ila sekiz hafta içinde yeni bir ilaç tedavisi alan ve ateş, lenfadenopati, eozinofili veya anormal organ fonksiyonu gibi sistemik tutulum ile ilişkili akut kutanöz döküntü ile başvuran bir hastada DRESS'ten şüphelenilmelidir. Tedavisinde neden olan ilacın belirlenmesi ve kesilmesi, DRESS'li tüm hastalar için tedavinin temel dayanağıdır. Ampirik antibiyotik kullanımı da dahil olmak üzere yeni ilaçların verilmesinden mümkünse kaçınılmalıdır. Destekleyici bakım sıvı, elektrolit ve bes-

lenme desteğini içerir. Yardımcı önlemler arasında yumuşatıcılar ve ılık banyolar/ıslak pansumanlarla cilt bakımı yer almaktadır. Şiddetli vakalarda sistemik steroidler ve immünsupresif tedaviler denenebilir.

### **Teratojenik Etki:**

Vismodegib, hamile bir kadına uygulandığında embriyofetal ölüme veya ciddi doğum kusurlarına neden olabilir. Vismodegib tedavisinin başlamasından en az bir ay önce ve tedavi sırasında, doğurganlık çağındaki kadınlara yeterli doğum kontrol yöntemleri önerilmelidir (84). Hastalara vismodegib tedavisi sırasında ve son vismodegib dozundan sonra en az 24 ay boyunca kan veya kan ürünleri bağışlamamaları tavsiye edilmektedir (84). Emzirilen bebekte ciddi advers reaksiyon potansiyeli nedeniyle, üretici tarafından terapi sırasında ve son vismodegib dozundan sonraki 24 ay boyunca emzirme önerilmemektedir.

### **Kas-İskelet Sistemi Yan Etkileri:**

Sonidegib kullanan hastalarda kas spazmları, kas-iskelet ağrısı ve miyalji gibi kas-iskelet sistemi yan etkileri sıklıkla rapor edilmiştir ve bunlara serum kreatin fosfokinaz (CPK) yükselmeleri ve rabdomiyoliz eşlik edilmektedir. Hastaların çoğunda, CPK yükselmesinden önce kas semptomları gelişmiştir. Hastalara sonidegib tedavisi sırasında yeterli hidrasyonu sürdürmeleri tavsiye edilmelidir ve yeni veya açıklanamayan kas ağrısı, hassasiyeti veya zayıflığı olduğunda hemen bildirmeleri tavsiye edilmelidir. Semptomların tıbbi müdahale (magnezyum takviyesi, kas gevşeticiler veya analjezikler gibi), doz kesintisi veya klinik olarak uygun şekilde tedavinin kesilmesi ile yönetilmesi gereklidir. Tedavi boyunca CPK seviyelerinin ve böbrek fonksiyonlarının takibi oldukça önemlidir (85).

## **11. Siklin Bağımlı Kinaz (CDK) 4/6 İnhibitörleri**

Hücre siklusunda görevli siklin bağımlı kinazlar (CDK) büyüme faktörlerinin proliferasyon etkisinin gerçekleşmesinde anahtar role sahiptir ve CDK'lar hücre bölünmesinde G1 fazından S fazına ilerlemede önemli rol alırlar. Kanser hücrelerinde artmış CDK4 ve CDK6 düzeyi görülmektedir ve böylelikle birçok kanser türünde hedeflenebilir tedavi potansiyeli taşımaktadırlar. Klinik çalışmalarda östrojen reseptörü pozitif meme kanserinde endokrin tedavilere direnç mekanizmalarından biri de CDK4/6 aşırı ekspresyonu veya Siklin D1 amplifikasyonu olarak tesbit edilmiştir. Palbociclib, ribociclib ve abemaciclib metastatik hormon reseptörü pozitif meme kanserinde hormonal tedaviler ile kombine olarak kullanıma girmiş CDK4/6 inhibitörleridir (86).

İyi diferansiye ve dediferansiye liposarkomların %90'ından fazlasında CDK4 gen amplifikasyonu izlenmektedir. CDK4 inhibitörü olan palbociclib ile bu nadir görülen kanser tipinde umut vaad eden sonuçlar elde edilmiştir (87).

### **Yan Etkileri**

#### **Nötropeni:**

Nötropeni yaygın olarak rapor edilmiştir ve ilk siklustan sonra ortaya çıkabilir (%75-83). İlk nötropenik epizod için medyan süre 15 gündür ve grade 3 veya daha yüksek nötropeni için medyan süre ise 7 gündür. Kemoterapi ile ilişkili nötropeniden farklı olarak, palbociclib tarafından indüklenen nötropeni reversibldır, kümülatif değildir ve genellikle nötropenik ateşle ilişkili değildir (%1.8). Çalışmalar, sağlıklı kemik iliği progenitör hücrelerinde, toplam kemik iliği sellülaritesinde veya viabilitesinde azalma olmaksızın reversibl bir dormant kalma hali olduğunu göstermektedir. Bu hücrelerin replikasyonları baskılansa bile işlevsel olduğu anlamına gelmektedir (88,89). Kemoterapi ile ilişkili nötropenin aksine, CDK4 inhibitörü tarafından indüklenen nötropeni reversibldır, kümülatif değildir ve genellikle nötropenik ateşle ilişkili değildir (%12) (90). CDK4 inhibitörüne bağlı grade 1-2 nötropenide yani mutlak nötrofil değeri  $>1000/\text{mm}^3$  ise doz ayarlaması gerekmez; ancak grade 3 nötropenide (nötrofil  $1000-500/\text{mm}^3$  arasında ) bir hafta sonraki ölçüm grade 2 ve altı düzeye indiyse aynı dozda palbociclibe devam edilir, 15. gündeki ölçüm halen grade 3 ise, siklusu tamamlamak için mevcut dozda tedaviye devam edilir. Eğer 22. gündeki nötropeni grade 4 ise (nötrofil  $<500/\text{mm}^3$ ), CDK4 inhibitörü tedavisine nötropeni grade 2 ve altına inene kadar ara verilir. Nötropeni grade 3'ün altına inince 100 mg'dan tekrar tedaviye başlanılır. Grade 3 nötropeni tekrarlar ve düzelme zamanı  $>1$  hafta olursa doz 75 mg'a düşürülür. Buna rağmen grade 3-4 nötropeni tekrarlırsa tedavi kesilir. Grade 3 veya 4 nötropeni ve/veya infeksiyon için CDK4 inhibitörü tedavisine ara verilmesi, tedavinin ertelenmesi ve/veya ilaç dozunun azaltılması gerekebilmektedir (89,90). Her üç ilaç için de öneri tedaviye başlamadan önce, ilk 2 ay boyunca 2 haftada bir, ardından sonraki 2 ay boyunca ayda bir tam kan sayımı takibidir.

#### **Hepatotoksisite:**

Ribociclib alan hastalarda ALT (%12-46) ve/veya AST (%16)'de artışlar bildirilmiştir. Grade 3/4 yükselmeler esas olarak tedavinin ilk altı ayında meydana gelmektedir ve genellikle ribociclibin kesilmesiyle reversibldır. Nadiren, normalin üst sınırının üç katından daha fazla transaminaz yükselmeleri, normal alkalın fosfataz seviyelerinde ve kolestaz olmaksızın nor-

malin üst sınırının iki katından daha fazla bilirubin artışları ile birlikte ortaya çıkabilir (Tablo 1). Ribociclibin kalıcı olarak kesilmesinden sonra normale dönmesi beklenir. Hepatoselüler hasar ve ilaca bağlı karaciğer hasarı dahil olmak üzere hepatotoksisite (%2) de bildirilmiştir. Başlangıçta ve tedavi boyunca karaciğer fonksiyon testleri izlenmelidir. Hepatotoksisiteyi yönetmek için ribociclib dozunun azaltılması, ilaca ara verilmesi veya kalıcı olarak kesilmesi gerekebilmektedir (90).

### **QT Uzaması:**

Ribociclib kullanan hastalarda QTc aralığı uzaması bildirilmiştir (%11-41, ciddi %2-12) ve (nadiren) ölümlere yol açmıştır. Ribociclibe bağlı QT uzaması sınıf etkisinden ziyade ilaç etkisidir. Riski artıran ilaçlarla ve ribociclibin potent CYP3A4 inhibitörü olan ve QT'yi uzatan ilaçlarla kombine kullanımından kaçınılmalıdır. Maksimum QT/QTc uzaması, 28 günlük bir döngünün 8-21 günleri arasında beklenmektedir. Uzun QT sendromu, polimorfik ventriküler taşkardi, bradiaritmi, yakın zamanlı geçirilmiş miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği bulunan hastalarda ribociclib kullanımı önerilmez. Tüm hastalar için başlangıçta ve düzenli aralıklarla elektrolit ve EKG izlemesi önerilmektedir (90). Tedavi başlangıcında birinci, 14. ve 28. gün sonrası her siklusta EKG çekilmeli, tedavi öncesi varsa elektrolit imbalansı (hipokalemi, hipomagnezemi) düzeltilmelidir. Tedaviden önce magnezyum, potasyum, kalsiyum, fosfor düzeylerine bakılmalıdır. QTc aralığı 480 msn'nin üzerine çıkarsa ribociclibe ara verilmelidir. QTc aralığı 480 msn veya altına düşerse ribociclib yeniden başlatılabilir; ancak daha düşük bir doz düzeyine ayarlanması gerekebilir. Torsades de pointes veya diğer ciddi aritmi belirtileri ortaya çıkarsa ribociclib kalıcı olarak kesilmelidir (90).

### **Diyare:**

Abemaciclib ile monoterapi alan hastaların %90'ında diyare bildirilmiştir ve dehidratasyon ve infeksiyon ile ilişkilendirilmiştir. İnsidans, tedavinin ilk ayında en fazladır. İlk ishalin medyan başlangıcı 7 gündür. Grade 2 ve 3 ishal için medyan süre sırasıyla 8 ve 5 gündür. Vakaların çoğunda semptomlar destekleyici tedavi ve/veya doz azaltımı ile düzelmektedir. Gevşek dışkılamanın ilk belirtisinde antidiareik tedaviye başlanmalıdır. Grade 3 veya 4 diyare ve hastaneye yatış gerektiren diyare için tedaviye ara verilmesi ve ardından dozun azaltılması önerilmektedir (91).

### **İnterstisyel Akciğer Hastalığı (İAH):**

Abemaciclib alan hastalarda %2-5 İAH/pnömonit bildirilmiştir ve yaşamı tehdit edici olabilmektedir (ciddi <%1). Ortalama başlangıç süresi 8 ay-

dır. Hastalarda öksürük, dispne, hipoksi veya radyolojik muayenede interstisyel infiltrasyonlar tesbit edilirse pulmoner semptomlar açısından yakından takip edilmelidir Kalıcı veya tekrarlayan grade 2 İAH/pnömoni için ilaca ara verilmesi ve/veya ilaç dozunun azaltılması önerilmektedir. Grade 3 veya 4 İAH/pnömonit gelişen hastalarda abemaciclib tamamen kesilmelidir (91,92).

## 12. PARP İnhibitörleri

Yüksek gradlı epitelyal over kanserlerinin çoğu sporadik olmasına rağmen, kadınların %15-20'sinde genetik yatkınlık söz konusudur. Sıklıkla BRCA1 ve BRCA2 genindeki mutasyonlar ve bir kısmında da diğer homolog rekombinasyon genlerindeki değişiklikler over kanseri gelişimine yatkınlık oluşturur (93). BRCA1 ve BRCA2 genleri, genomu mutasyonlardan koruyan tümör supresör genleridir ve kodladıkları BRCA 1 ve 2 proteinleri hasar görmüş DNA'nın tamirinde görev alırlar. DNA tamirindeki temel işlevlerinden dolayı, BRCA genlerindeki mutasyon genomdaki DNA hasarlarının birikmesine neden olur. Biriken mutasyonlar hücre sinyal yollarının aktivitesinde değişimlere yol açarak kanser oluşumuna katkıda bulunmaktadır (94). BRCA1 ve BRCA2 genlerindeki mutasyonlar, artmış meme kanseri (%85), over kanseri (%10-40) ve prostat, pankreas, erkek meme kanseri riski ile ilişkilidir.

Bu hedeflenebilir patogenez üzerinden geliştirilen poli-ADP-riboz polimeraz (PARP) inhibitörleri, BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu olan hastalarda oldukça etkilidirler. Kanser hücrelerini mutasyona uğramış gen üzerinden hedef aldığı için PARP inhibitörlerinin düşük toksisite profiline sahip oldukları düşünülebilir. Ancak PARP inhibitörleri düşünüldüğü kadar masum değildir ve sınıf etkisi sayılabilecek yan etkilerin dışında, over, meme, prostat ve pankreas kanserinde klinik kullanıma girmiş 4 farklı PARP inhibitörü (olaparib, rucaparib, niraparib ve talozaparib)'nün kendine özgü toksisite profilleri de vardır. Tedavi sırasında, hematolojik toksisite, bulantı, bitkinlik gibi, sınıf etkisine bağlı yan etkiler PARP inhibitörleri arasında farklı sıklıklarla da görülebilmektedir (95).

## Yan Etkileri

### Hematolojik Toksisiteler:

Hematolojik toksisiteler (örn. Olaparib ile hemorajik inme ile ilişkili grade 3 trombositopeni ciddi %3-6, anemi %25-40, nötropeni %15-32 ve lenfopeni %28-56, niraparib ile trombositopeni %52-66 (grade $\geq$ 3 trombositopeni %21-39), anemi %50-64 ve nötropeni %20-42 bildirilmiştir ve tedavinin erken döneminde ortaya çıkabilir (95). Bu ilaçları diğer miyelosupresif ajan-

larla birlikte kullanılmaktan kaçınmak gerekmektedir. Daha önce miyelosupresif tedavi görmüş hastalarda, kan sayımı düzelene kadar PARPİ tedavisinin başlatılması ertelenmelidir. Ciddi hematolojik toksisite veya kan transfüzyonu bağımlılığı gelişen hastalarda tedaviye ara verilmelidir. Dört haftalık tedavi kesintisinden sonra kan parametreleri hala normal değilse, kemik iliği analizi ve/veya kan sitogenetik analizi önerilmektedir. Miyelodisplastik sendrom/ akut miyeloid lösemi (<%1-2) doğrulanırsa PARP inhibitörü tamamen kesilmelidir (95,96).

### **MDS/AML:**

Klinik çalışmalarda nadiren de olsa MDS/AML bildirilmiştir. Başlama süresi iki hafta ile beş yıl arasında değişmektedir ve tedavinin kesilmesinden sonra da ortaya çıkabilir (<%1). MDS/AML için olası risk faktörleri; öncesinde platin bazlı kemoterapi ve/veya diğer DNA'ya zarar veren ajanlar ve radyoterapi almış olmak olarak değerlendirilmiştir. Sekonder malignansilerin gelişmesinden önceki PARPİ tedavi süresinin 4 ay ile 5 yıl arasında olduğu ve hastaların daha önce platinleri de içeren kemoterapi ve/veya radyasyon dahil olmak üzere DNA'ya zarar veren ilaçlarla tedaviler almış olduğu tesbit edilmiştir. PARPİ tedavisi sırasında uzun süreli hematolojik toksisite meydana gelirse ve kan sayımları 4 hafta sonra Grade  $\leq$  1'e dönmezse, daha ileri değerlendirme (kemik iliği ve sitogenetik analizler dahil) gereklidir. MDS/AML doğrulanırsa, PARPİ tedavisi tamamen kesilmelidir (98).

### **Gastrointestinal Toksikite:**

Gastrointesinal yan etkiler PARP inhibitörlerinin en sık görülen yan etkileridir. Bulantı, olaparib tedavisi alan hastaların %76'sında, rucaparib ile tedavi edilen hastaların %75'inde, niraparib kullanan hastaların %74'ünde ve talozaparib kullanımında %49 oranında görülmektedir. Profilaktik 5-HT3 reseptör antagonistleri önerilmektedir ve genelde semptomların giderilmesi için yeterlidir. Dirençli bulantı ve kusmada tedaviye olanzapin, lorazepam, metoklopramid gibi farklı bir sınıftan anti emetik eklenmelidir (99). Nörokini-1 reseptör antagonisti olan apprepitant, karaciğerde CYP3A4 enzimini güçlü bir şekilde inhibe eder ve olaparibin plazma seviyelerini değiştirebileceği için birlikte kullanılması önerilmemektedir (100). Diğer sık görülen gastrointestinal yan etkiler, kusma, kabızlık ve ishaldir. Hastaların %20 ile %40'ında görülür, ancak grade 3-4 yan etki %4'ten azdır.

### **Hipertansiyon:**

Niraparib ile hipertansiyon (%14-20) ve hipertansif kriz (%5-9) bildirilmiştir ve başlangıç ilk dozdan bir gün sonra bile olabilir. Kan basıncını ve



kalp hızını tedavinin ilk iki ayı boyunca en az haftada bir, daha sonra ilk yıl için ayda bir ve daha sonra klinik olarak gerektirdiği gibi periyodik olarak izlemek gerekmektedir. Başta koroner yetmezlik, kardiyak aritmiler ve hipertansiyon olmak üzere önceden kardiyovasküler bozuklukları olan hastalar daha yakından izlenmelidir. Hipertansiyonu antihipertansif ilaçlar ve gerektiğinde niraparib doz ayarlaması ile klinik olarak yönetmek önerilmektedir (97).

### **Posterior Reversible Ensefalopati Sendromu (PRES):**

Nöbetler, baş ağrısı, mental durum değişikliği, görme bozukluğu ve/veya kortikal körlük gibi semptomlarla birlikte PRES bildirilmiştir (<%1). PRES tanısı, beyin görüntülemesi ve özellikle de kranial MR ile doğrulama gerektirmektedir. Tanı doğrulanırsa, niraparib tamamen kesilmelidir (97).

## **B. MONOKLONAL ANTİKORLAR**

### **1. EGFR/HER Blokajı Yapan Monoklonal Antikor Ajanlar**

Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), transmembran bir glikoproteindir ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü (HER) ailesinin bir üyesidir. EGFR ve ligandları, hücre proliferasyonunu, hayatta kalmayı ve farklılaşmasını düzenlemek için gereklidir. Bu mekanizma, tirozin kinaz aktivitesine sahip hücre içi bölgeden kaynaklanmaktadır. EGFR, bir dizi kanser hücresinde aşırı eksprese edilir; bu, kanser hücresinin çoğalmasını uyarır, apoptozu bloke ederek kanser hücresinin hayatta kalmasını uzatır ve kanserli hücrenin çoğalması ve metastazı artırır. Bu mekanizmaları inhibe etmek amaçlı çeşitli tedavi ajanların geliştirilmiştir (101). Monoklonal antikorlar tümör hücrelerinin yüzeyindeki hedef antijenlere bağlanırlar. Bu bağlanma sonucunda çeşitli mekanizmalarla tümör hücresinin ölümüne neden olurlar. Bu ilaçlardan en sık kullanılanlar cetuksimab, panitumumab, trastuzumab, pertuzumab, nimotuzumab ve matuzumabtır.

### **EGFR Blokajı Yapan Monoklonal Antikorların Yan Etkileri**

#### **Akneiform Döküntüler:**

Dermatolojik toksisiteler akneiform dermatit (%16-62), pruritus (%34-69), eritem (%64-71), ekfoliyatif döküntü (%25) ve paronşi (%10-33) dahil olmak üzere hastaların %91-95'inde bildirilmiştir (102). Reaksiyonlar genellikle hafif-orta şiddettedir, ancak %5-16'sı grade 3 veya 4 olabilmektedir. Çok sayıda püstüller, maküler veya papüler görünümlü lezyonlarla karakterize deri döküntüsü, en sık olarak yüzde, sırtta ve göğüste oluşur, ancak ekstremitelere de yayılabilir. Kuru, pullanan deri, pruritus ve fissürler yaygın olarak rapor edilmektedir. Dudaklardaki perioral fissürler ve çatlaklar aşırı derecede ağrılı olabilir.

Tipik başlangıç süresi 9-14 gün olup, tedaviden 20-84 gün sonra rezolüsyon meydana gelmektedir (102). Güneş ışığına maruz kalmanın cilt reaksiyonlarını ve hiperpigmentasyonu alevlendirdiği bilinmektedir ve sınırlı olmalıdır. Şiddetli cilt reaksiyonları için iyileşene kadar tedavi durdurulmalı ve bu hastalarda doz azaltılması düşünülmelidir. Şiddetli dermatolojik toksisite ile inflamatuvar ve enfeksiyöz komplikasyonlar yakından takip edilmelidir. Lokal apseler insizyon ve drenaj gerektirebilir. Topikal veya oral antibiyotiklerle (metronidazol, klindamisin, tetrasiklinler) tedavi gerekebilir. Topikal steroidlerin tedavide sınırlı bir rolü olabilir, ancak sistemik steroidlerle tedavi etmekten kaçınılmalıdır. Kuru ciltler için yumuşatıcılar önerilir. Retinoidler ve benzoil peroksit durumu kötüleştirir ve önerilmez. Oral antihistaminikler kaşıntı için faydalı olabilir. Dermatolojik toksisitenin önleyici yönetimi faydalı olabilir (103). Güneşe maruziyet sınırlandırılmalıdır.

### **Saç Değişiklikleri:**

Karakteristik saç değişiklikleri yaklaşık %2 oranında rapor edilmiştir (104). Alopesi, EGFR inhibitörleri ile nadiren bildirilir; ancak kıvrıkcık, daha kırılğan saçlar ve kuru kaşıntılı saç derisi de raporlanmıştır. Ekstremitelerde artan veya kalınlaşan saç büyümesi ve göz çevresinde çevresel olarak tüylenmede artış tespit edilmiştir. Bir çalışmada altı haftadan fazla panitumumab kullanan kadınların %50 kadarında hirsutizm bildirilmiştir. Trikomegali ve artan kirpik büyümesi ile kalınlaşmış, sert kaş kılları da gözlenmiştir.

### **Hipomagnezemi:**

Hipomagnezemi (herhangi bir derece) %39'a kadar görülür. Hipomagnezemi ile eşlik eden hipokalsemi ve hipokalemi, tedavinin başlamasından günler ila aylar sonra ortaya çıkabilir (102) ve idrar yoluyla magnezyum kaybından kaynaklanabilir. Semptomlar şiddetli halsizlik, sinirlilik, parestezi, kramplar ve yorgunluğu içermektedir. Bununla birlikte, ciddi hipomagnezemi vakaları subklinik olabilir ve tedavinin başlamasından 6 hafta sonra rapor edilmiştir (102). Yaşlı hastalar daha duyarlı olabilir. Oral magnezyum replasmanı etkisiz olabilir ve zayıf tolere edilebilir. Çoğu grade 3 veya daha yüksek hipomagnezemi, intravenöz magnezyum replasmanı gerektirir. Elektrolitler, tedavi başlamadan önce, tedavi sırasında ve tedavinin kesilmesinden sonraki 8 hafta boyunca izlenmelidir ve gerektiğinde replasmanı yapılmalıdır.

### **İnfüzyon Reaksiyonları:**

Ateş, titreme, dispne, bronkospazm, anjiyoödem, ürtiker, hipertansiyon ve hipotansiyonu içerebilir (%13-21). Hızlı başlangıçlı hava yolu obstrüksiyonu

yonu, hipotansiyon, bilinç kaybı ve/veya kalp durması ile karakterize şiddetli, potansiyel olarak ölümcül infüzyon reaksiyonlarının hastaların %2-5'inde meydana geldiği ve bazen ölümcül sonuçların (<1000'de 1) meydana geldiği bildirilmiştir (105). Birinci ve ikinci infüzyonların bitiminden sonra bir saatlik bir gözlem periyodu önerilmektedir. Ardışık 2 infüzyon için hiçbir infüzyon reaksiyonu meydana gelmezse, sonraki infüzyonlar için gözlem periyodu kesilebilir. Hafif ile orta infüzyon reaksiyonları, daha sonraki dozlar için daha yavaş bir infüzyon hızı ve profilaktik antihistaminikler ile yönetilebilir. Şiddetli reaksiyonlar panitimumab ve cetuksimabın derhal ve kalıcı olarak kesilmesini gerektirmektedir (105).

### **Pulmoner Yan Etkiler:**

İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH), interstisyel pnömoni ve önceden var olan fibrotik akciğer hastalığının alevlenmesi dahil, genellikle cetuksimabın 4- 11. dozları arasında meydana gelen advers pulmoner etkiler bildirilmiştir (<%0.5) (104). Akut başlangıçlı veya kötüleşen pulmoner semptomlar araştırılmalı ve İAH doğrulanırsa cetuksimab kesilmelidir (105). Önceden akciğer hastalığı olan hastalarda dikkatli olunması önerilmektedir.

### **Tırnak Değişiklikleri:**

Tırnak değişiklikleri, genellikle tedavi başlangıcından 4-8 hafta sonra başlayan EGFR inhibitörlerinin geç bir belirtisidir (%9-21). Özellikle ayak başparmaklarını ve başparmakları etkileyen tırnak değişiklikleri, belirgin granülasyon dokusu ve bazen seropürülan akıntı ile hassas, eritemli ve ödemli lateral tırnak kıvrımları olarak ortaya çıkabilir (104). Başlangıçta, paronişi batık bir ayak tırnağını taklit edebilir, kademeli olarak periungual granülasyon tipi değişikliklere ilerler. Bakteriyel kolonizasyon veya süperenfeksiyon oluşabilir. Ciddi vakalarda tırnak kıvrımlarının piyojenik granülomu gelişebilir. Bakteri veya mantarlarla ikincil enfeksiyonlar genellikle gelişmektedir (104). Enflamatuar değişiklikleri teşvik edebileceğinden bölgeye travmadan kaçınılmalıdır. Tırnak değişiklikleri genellikle geç yan etkilerdendir ve 4-8 haftalık tedaviden sonra gelişir. Tedavi sırasında spontan iyileşme bildirilmiştir; ancak değişiklikler tipik olarak tedavinin kesilmesinden sonra birkaç gün içinde düzelmektedir (106).

### **Radyasyon Dermatiti:**

Erken eritem ve ardından nekrozlu dermatite ilerleyen epidermoliz ile birlikte ciddi radyasyon dermatiti vakaları cetuximab kullanan hastalarda bildirilmiştir. Şiddetli radyasyon dermatiti olasılığı radyasyon dozu ile artar. Şiddetli radyasyon dermatiti reaksiyonlarının kalıcı skar bırakmadan veya

çok az iz bırakarak tamamen düzeldiği görülmektedir. Geç radyasyon toksisitesinin genel insidansı (herhangi bir grad) eş zamanlı tedavi ile daha yüksektir; ancak, grade 3 veya 4 toksisite insidansı benzer görülmektedir (Her iki grupta yaklaşık %20) (105).

### **Kardiyopulmoner Arrest:**

Baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomunda cetuximab ile eşzamanlı radyoterapiyle tedavi edilen hastaların %2'sinde kardiyopulmoner arrest ve/veya ani ölüm olabilmekte ve ölümcül olaylar son tedaviden 1-43 gün sonra meydana gelebilmektedir (105). Serum elektrolitleri (magnezyum, potasyum ve kalsiyum) tedavi sırasında ve tedaviden sonra izlenmelidir. Koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği veya aritmi öyküsü olan hastalarda dikkatli olunması önerilmektedir.

### **Renal Yetmezlik:**

Özellikle kemoterapi ile kombinasyon şeklinde panitumumab uygulanması nedeni ile hastalarda şiddetli diyare ve dehidratasyon gelişim insidansı artmıştır. Bu hastalarda akut böbrek yetmezliği bildirilmiştir (%2). Hastalar azalmış idrar çıkışı, baş dönmesi, hipotansiyon ve taşikardi açısından takip edilmeli ve uygun şekilde destek tedavisi verilmelidir. Renal fonksiyonlar düzelene kadar panitumumaba ara verilmelidir (102).

### **HER Blokajı Yapan Monoklonal Antikorların Yan Etkileri**

#### **Kardiyotoksisite:**

HER2 aktivitesini bloke eden ilaçlarla LVEF'nda azalma bildirilmiştir (%2). Belirti ve semptomlar; nefes darlığı, öksürük artışı, paroksizmal nokturnal dispne, periferik ödem, S3 gallop, KKY veya %10 veya daha fazla EF'de azalma olarak karşımıza çıkmaktadır (106). HER2 aktivitesini bloke eden ilaçlardan kaynaklanan kardiyak disfonksiyon dozla ilişkili değildir ve yüksek oranda reversibl olduğu rapor edilmiştir. Bu nedenle hastaların KKY veya LVEF işlev bozukluğunun takip edilmesi durumunda nispeten iyi prognozları vardır (106). LVEF genellikle HER2 aktivitesini bloke eden ilaçlarla tedaviden sonraki 1.5 ay içerisinde başlangıca dönmektedir (106) Ancak bazı vakalar kalp yetmezliği, tromboz ve felç ve/veya ölümle sonuçlanmıştır (106).

Trastuzumab ile ilişkili kardiyotoksisite için risk faktörleri şunları içermektedir (107):

- İleri yaş (>65 yaş)
- Önceden veya eşzamanlı antihipertansif ilaçların kullanımı
- Trastuzumab öncesi daha yüksek kümülatif antrasiklin dozu almış olmak

- Başlangıçta alt sınıra yakın LVEF
- Azalan bir LVEF (<%55)
- Paklitaksel tedavisinden önce veya sonra düşük LVEF
- Taramada daha yüksek vücut kitle indeksi (>25)

Antrasiklin içermeyen kemoterapiye kıyasla antrasiklin içeren kemoterapiden sonra trastuzumab uygulandığında kardiyak olaylarda bir artış gözlenir. Trastuzumab, bir taksanla sırayla değil, aynı anda uygulandığında insidans daha belirgindir (107). Sigara içmenin, diyabetin, hipotiroidizmin veya hiperlipideminin trastuzumab ile ilişkili kardiyotoksosite ile ilişkili olup olmadığı konusunda bazı belirsizlikler vardır. Önceki veya eş zamanlı radyasyon kardiyak olayları artırmaz, ancak lökopeni insidansını artırabilir. Bununla birlikte, trastuzumab kaynaklı kardiyak disfonksiyonu eş zamanlı veya önceki radyasyonla ilişkilendirmek için yeterli uzun vadeli veri yoktur (106). Trastuzumab, kalp hücrelerinin normal büyümesini, onarımını ve hayatta kalmasını sağlayan kalpteki HER2 sinyal yolunu ke-sintiye uğratar. Bu, kardiyak kontraktilitede değişikliklerle sonuçlanır, ancak miyokardiyal hücre ölümüne neden olmaz (106). Trastuzumab ile ilişkili kardiyotoksosite için önerilen yönetim, LVEF başlangıç değerinin 10-15 puan altına ve/veya %50'nin altına düşerse, yaklaşık 3 hafta boyunca trastuzumabın kesilmesini içerir. Trastuzumab, LVEF düzeldiğinde yeniden başlatılabilir. LVEF yaklaşık 3 hafta içinde düzelmezse, trastuzumabın kesilmesi düşünülmelidir. LVEF'si %50'nin altında olan hastalarda, hastalığın tekrarlama riski çok yüksekse trastuzumabın yeniden başlanması düşünülebilir (108). Bununla birlikte pertuzumab; trastuzumab ve docetaxel ile birlikte kullanıldığında semptomatik KKY insidansını veya LVEF'deki düşmeyi daha fazla artırmıyor gibi görünmektedir (%7-14, ciddi %1) (109). LVEF, tedavi başlamadan önce değerlendirilmelidir. Tedavi sırasında ise her 3 ayda bir ve daha sonra tedavinin tamamlanmasını takiben son tedavi dozundan 24 ay sonrasına kadar her 6 ayda bir EKO tekrarlanmalıdır. Antrasiklin bazlı kemoterapi alan erken meme kanseri hastaları için, trastuzumabın son dozundan itibaren 5 yıl veya daha uzun bir süreye kadar LVEF'nin yıllık olarak izlenmesi önerilmektedir (107).

### **İnfüzyon Reaksiyonları:**

İnfüzyonla ilgili reaksiyonlar hafif üşüme ve/veya ateş reaksiyonlarından (ilk infüzyonla hastaların %40'ında görülür, ciddi reaksiyon %1) hafif-orta şiddette bulantı, kusma, ağrı, titreme, baş ağrısı, öksürük, baş dönmesi, dispne, döküntü ve asteni reaksiyonlarına kadar değişir. Şiddetli reaksiyonlar arasında hipotansiyon, hipertansiyon, hırıltılı solunum,

bronkospazm, taşikardi, azalmış oksijen saturasyonu ve solunum sıkıntısı bulunur. Önceden var olan akciğer hastalığı veya eşlik eden hastalıklar, pulmoner toksisiteler veya ölümcül bir reaksiyon riskini artırabilmektedir. Klinik seyir değişkendir. İnfüzyonla ilgili reaksiyonların yönetiminde, hafif veya orta dereceli reaksiyonlarda infüzyon hızını azaltmak ve dispne veya hipotansiyon yaşayan hastalarda infüzyona ara vermek gerekmektedir. Anafilaksi, anjiyoödem, pnömoni veya solunum sıkıntısı gibi ciddi reaksiyonlar için tedaviyi kesmeyi düşünmek gerekebilir. İlk HER2 aktivitesini bloke eden ilaçların infüzyonuyla reaksiyon gösteren hastalarda semptomların tamamen düzelmesinden sonra tedaviye devam edilebilmektedir. Semptomlar difenhidramin, asetaminofen, meperidin, epinefrin, kortikosteroidler, oksijen, bronkodilatörler veya i.v. sıvılarla yönetilir. İnfüzyonla ilgili semptomlar yaşayan hastalar, semptomlar tamamen düzeline kadar araç veya makine kullanmamalıdır (106,109).

## 2. VEGF Blokajı Yapan Monoklonal Antikor Ajanlar

Anjiyogenez, embriyojenezin ardından yara iyileşmesi gibi doku onarımı ve organizmanın gelişimi sırasında devam etmektedir. Fizyolojik görevlerin yanında anjiyogenez, kanserin büyümesi dahil olmak üzere birçok patolojik süreç için hız kısıtlayıcı bir aşamadır (110). Tümör büyüdükçe ve tümörün merkezindeki hücreler hipoksik hale geldikçe, tümör kendi vaskülarizasyonunu sağlamak ve devam ettirmek için, anjiyogenez inhibitörleri ve uyarıcılar arasındaki dengeyi anjiogenez lehine uyararak vaskülarizasyonu sağlamaktadır. Neovaskülarizasyon tümör ilerlemesi ve metastazi için gerekli ve önceliklidir. VEGF anjiogenezde temel proanjiogenik faktördür. VEGF'ye bağlanan ve onu nötralize eden antikorlar, maligniteli hastalarda VEGF yolağını inhibe etmek için kullanılmaktadır (111). Monoklonal VEGF blokaj yapan ajanlar; bevasizumab, aflibercept ve ramircirumabdır. Anti-VEGF monoklonal antikorlar esas olarak tümör hücre vaskülaritesini hedeflemektedirler. Bu nedenle toksisitelerinin çoğu geleksel sitotoksik ajanlarla gözlenen tipik yan etkilerden farklıdır. Hem VEGF ligand inhibitörleri hem de anjiyogenezi hedefleyen TKİ'ler tarafından VEGF yolağının inhibisyonunun yan etkileri kardiyovasküler; hipertansiyon, tromboembolizm, sol ventrikül disfonksiyonu ve kardiyovasküler olmayan; proteinüri, kanama, gecikmiş yara iyileşmesi, gastrointestinal perforasyon, yorgunluk ve disfoni olarak değerlendirilebilmektedir. VEGF yolağı inhibisyonunun diğer nadir yan etkileri arasında reversibl posterior lökoensefalopati, çene osteonekrozu ve mikroanjiyopatik hemoliz de yer almaktadır.

**Yan Etkileri****Arteriyel Tromboembolik Olaylar:**

İnme, geçici iskemik ataklar ve miyokard enfarktüsünü içeren arteriyel tromboembolik olaylar (%3-11), bevacizumab alan hastalarda daha sık ortaya çıkabilir (2 kat artmış risk) ve bazı durumlarda ölümcül olabilir (112). Hastanın 65 yaşından büyük olması veya öncesinde arteriyel tromboembolik olaylar öyküsü olması bu riski artırabilir.

**Gastrointestinal Perforasyon-Fistül gelişimi:**

Gastrointestinal perforasyon, fistül ve karın içi apse oluşabilir (<%3) ve bazı durumlarda ölümcül olabilir. Gastrointestinal perforasyon tedavi sırasında herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir (yani maruz kalma süresi ile korele değildir);ancak çoğu vaka tedavinin başlamasından sonraki 50 gün içinde meydana gelmektedir. Hastalar genellikle ateş, karın ağrısı, kabızlık ve/veya bulantı/kusma ile başvururlar (112,113,114). Bevacizumab, trakeoözofageal fistülü veya herhangi bir grade 4 fistülü olan hastalarda kalıcı olarak kesilmelidir (112).

**Hemoraji:**

VEGF blokajı yapan monoklonal antikor ajanlarla tedavi sırasında özellikle tümörle ilişkili kanama bildirilmiştir (%3-5) .Ancak ziv-aflibercept ile bu kanama riski artar (%38). FOLFIRI ile kombinasyon halinde ziv-aflibercept alan hastalarda gastrointestinal kanama dahil olmak üzere şiddetli ve bazen ölümcül kanama olayları bildirilmiştir. Bu olaylar aniden ortaya çıkabilir ve ölümcül olabilir. Yakın zamanda pulmoner kanama/hemoptizisi olan KHDAK hastaları bevacizumab ile tedavi edilmemelidir. Klinik çalışmalarda %20-40 oranında küçük mukokutanöz kanamalar da rapor edilmiştir. Bunlardan en yaygın olarak grade 1 burun kanaması (muhtemelen doza bağlı) bildirilmiştir. Dişeti ve vajinal kanama daha az yaygındır (112,113). Hastalar gastrointestinal kanamalar ve diğer şiddetli kanama belirtileri ve semptomları açısından takip edilmelidir. Şiddetli kanaması olan hastalarda tedavi kesilmelidir. Hematüri ve işlem sonrası kanama dahil olmak üzere grade 3 ve 4 hemorajik olaylar bildirilmiştir. Kafa içi kanama ve pulmoner kanama/hemoptizi de meydana geldiği rapor edilmiştir.

**Hipertansiyon:**

Hipertansiyon muhtemelen doza bağlıdır (%7-34 bevacizumab ile %41 ziv-aflibercept ile) ve genellikle oral antihipertansiflerle kontrol edilebilmektedir (112,113). Nadiren bevacizumabın kesilmesini veya hastaneye yatışı gerektirmektedir. Bununla birlikte, bazıları ölümcül olan çok nadir

hipertansif ensefalopati vakaları bildirilmiştir ( $\leq\%1$ ). Hipertansif ensefalopatinin semptomları; baş ağrısı, mide bulantısı, kusma, konvülsiyonlar veya konfüzyon ile ilişkili şiddetli hipertansiyonu içerebilir. Kan basıncı birkaç saat içinde kademeli olarak normale yakın aralığa düşerse, hipertansif ensefalopati tersine çevrilebilir. Her tedavi siklusundan önce kan basıncı izlenmelidir.

### **İnfüzyon ve Hipersensitivite Reaksiyonları:**

Hastaların %5 kadarında infüzyon ve hipersensitivite reaksiyonları bildirilmiştir ve dispne/nefes almada zorluk, kızarma/kızarıklık, döküntü, hipo veya hipertansiyon, oksijen desatürasyonu, göğüs ağrısı, titreme ve bulantı/kusma olarak kendini gösterebilir. Herhangi bir reaksiyon durumunda infüzyonlar kesilmelidir. Genel olarak, rutin premedikasyon önerilmez; ancak kullanım klinik yaklaşıma göre belirlenmelidir (112,114).

### **Non-Gastrointestinal Fistül:**

GI olmayan fistül tedavi süresince ortaya çıkabilir; ancak tipik olarak ilk 6 ay içinde ortaya çıkar. Traqueo-özefageal, bronkoplevral, biliyer, vajinal ve mesane alanlarında bazen ölümcül olabilen fistül oluşumu meydana gelebilir. Fistül oluşumu bir iç organı içeriyorsa, bevacizumab kesilmelidir (112,113).

### **Proteinüri:**

Hastaların %38 kadarında rapor edilen proteinüri, klinik olarak asemptomatik, geçici eser proteinüriden nefrotik sendroma kadar değişebilir ve doza bağımlı olabilir (112). Bevacizumabın neden olduğu proteinüri nadiren böbrek yetmezliği (nefrotik sendrom, glomerülonefrit) ile ilişkili olsa da, bazı hastalarda bevacizumabı kalıcı olarak kesmek gerekli olabilir. Hayvan çalışmaları, mekanizmanın glomerüler endotelial hücre proliferasyonunda bir azalma olabileceğini düşündürmektedir. Hipertansiyon öyküsü olan hastalar yüksek risk altında olabilir (112). Başlangıçta ve tedavi süresince tüm hastalar için dipstick idrar tahlili önerilmektedir.

### **Reversibl Posterior Lökoensefalopati Sendromu (RPLS):**

Nadir bir nörolojik bozukluk olan RPLS bevacizumab alan hastalarda  $\leq\%1$  bildirilmiştir. Semptomlar, hipertansiyon ilişkili olan veya olmayan nöbetler, baş ağrısı, mental durum değişikliği, görme bozukluğu veya kortikal körlüğü içerebilir ve kontrolsüz hipertansiyondan ayırt etmek zor olabilir. Beyin görüntüleme tanıyı doğrular. Semptomların başlangıç zamanı, bevacizumab başlangıcından 16 saat ile 1 yıl sonraya kadar uzayabilmektedir.



Derhal tedavi edilirse RPLS geri dönüşümlü olabilir. Semptomlar genellikle günler içinde düzelir; ancak nörolojik sekeller kalabilir (113,114).

### **Yara İyileşmesinde Bozulma:**

Yara iyileşmesi bozulabilir (%4-20). VEGF, yara iyileşmesi ile ilişkilendirilmiştir ve bazı VEGF inhibitörleri, dermal yara anjiyogenezini inhibe edebilir. Komplikasyonlar meydana gelebilir ve bazı durumlarda ölümcül olabilmektedir (112,113). Bevacizumab ile elektif cerrahi arasındaki uygun aralık bilinmemektedir; ancak komplikasyonları önlemek için bevacizumabın elektif cerrahiden en az 28 gün önce kesilmesi ve cerrahi yara tamamen iyileşene kadar majör cerrahiden sonra en az 28 gün başlanmaması önerilmektedir.

### **Hematolojik Toksikite:**

Ziv-aflibercept ile daha yüksek bir nötropeni insidansı (%67) ve nötropeniye (nötropenik ateş ve enfeksiyon) bağlı komplikasyonlar, grade 3 ve 4 olaylar dahil meydana gelmiştir. Lökopeni (%78) ve trombositopeni (%48) de görülmüştür. Tedavi başlangıcında ve her siklus öncesinde hemogram takibi yapılmalıdır. Mutlak nötrofil sayısı  $\geq 1,500/\text{mm}^3$  olana kadar tedavi geciktirilmelidir (113).

### **Diyaire:**

Ziv-aflibercept ile şiddetli ishal (%69) ve dehidratasyon (%9, grade 3 ve 4 dahil) bildirilmiştir.  $\geq 65$  yaş hastalarda diyare insidansı artmaktadır. Yaşlı hastaların ishal açısından yakından izlenmesi gerekmektedir (113).

### **3. Toksik Molekül Taşıyan Monoklonal Antikor İlaç-Konjugat Bileşimleri (Trastuzumab Emtansine (T-DM1, Kadcyla), Trastuzumab Deruxtecan, Sacituzumab Govitecan, Enfortumab Vedotin)**

Günümüzde farklı etki mekanizması gösteren ilaç kombinasyonları anti tümör etkinliği artırmak amacıyla kullanılmaktadır. Ancak bu kombinasyon tedavilerine bağlı gelişebilecek sistemik toksisite nedeniyle ilaçların etkinlikleri kısıtlanmıştır. Yan etkileri azaltabilmek ve ilaçların etkinliğini artırabilmek için direkt kanser hücrelerinden eksprese edilen hedeflere yönelik tedaviler üzerinde çalışmalar başlamıştır (115). Monoklonal antikorların bulunması ile birlikte, bu ilaçların hedefine spesifik bağlanma özellikleri kullanılarak sitotoksik ilaçların direkt kanser hücrelerine taşınmasına yönelik çalışmalar günümüzde artarak devam etmektedir. Antikor ilaç-konjugat bileşimlerinin (AİKB) temel prensibi; monoklonal antikorların sitotoksik ilaç ile bağlanması, bu ilacı kanser hücreindeki hedefe taşıması, böylece kanser

hücrelerinde maksimum etkiyi gösterirken yan etki riskini de olabildiğince azaltmak üzerine kurulmuştur. Ayrıca hedef antijen, tümör hücresinin yüzeyinde bulunmalı ve AİKB'nin hücre içine alımını kolaylaştırmalıdır. Trastuzumab Emtansine (T-DM1, Kadcyla), Trastuzumab Deruxtecan, Sacituzumab Govitecan, Enfortumab Vedotin solid tümörlerde kullanım alanı bulan AİKB'lerindedir.

### 3.1. Trastuzumab Emtansine (T-DM1, Kadcyla)

Trastuzumab emtansin, monoklonal antikör trastuzumab ve emtansini içeren bir antikör-ilaç konjugatıdır. Emtansin kısmı, bir mikrotübül inhibitörü DM1 ve bir tiyoeter bağlayıcı olan MCC olmak üzere iki bileşenden oluşur. Trastuzumab emtansin, HER2 reseptörlerine bağlanır, internalizasyon ve lizozomal degradasyona uğrar. Bu da DM1'in HER2'yi aşırı eksprese eden malign hücrelerde hedeflenen iletiminin artmasıyla sonuçlanır. Trastuzumab kısmı, tümör yüzeyindeki HER2 reseptörlerine bağlanır ve HER2 ekstrasellüler domaininin ayrışmasını, bölünmesini inhibe ederek HER2 sinyali inhibe eder ve böylece antikora bağımlı hücre aracılı sitotoksositeye aracılık eder. Emtansin kısmı internalize olduktan sonra tübülüne bağlanır ve hücre siklusunun G2/M fazında durmasına ve sonuçta hücrenin apoptozuna yol açmaktadır (116). HER2-pozitif meme kanserinde kullanım endikasyonu vardır.

#### Yan etkileri

##### Kardiyotoksosite:

Trastuzumab emtansin ile LVEF %40'ın altına düşme şeklinde sol ventrikül disfonksiyonu gözlenmiştir (%2). Tedavi öncesinde ve tedavi boyunca düzenli olarak EKO veya MUGA (radyonüklid ventrikülografi) taraması yapılmalıdır. Trastuzumab emtansinin kardiyotoksosite üzerindeki uzun vadeli etkisi bilinmemektedir. LVEF %40'tan azsa veya başlangıca göre %10 veya daha fazla düşüşle %40-45 ise tedaviye devam edilebilir; ancak üç hafta içinde LVEF değerlendirmesi tekrarlanmalıdır. Yeniden değerlendirmeden sonra, LVEF hala %40'ın altındaysa veya başlangıç değerinin %10'u kadar düzelmediyse tedavi kesilmelidir (116).

##### İnfüzyon Reaksiyonları:

Flaşing, titreme, ateş, dispne, hipotansiyon, hırıltılı solunum, bronkopazm ve taşikardi şeklinde değişen infüzyonla ilgili reaksiyonlar bildirilmiştir (%1). Genellikle bu semptomlar şiddetli değildir ve reaksiyonlar infüzyon sonlandırıldıktan birkaç saat ile bir gün sonra düzeldiği raporlanmıştır. İnfüzyonla ilgili reaksiyonlar için infüzyon hızı yavaşlatılabilir veya ilaç kesil-

lebilir. Anafilaksi veya solunum sıkıntısı dahil olmak üzere şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonları için tedaviyi kalıcı olarak bırakmayı düşünmek gereklidir (116).

### **Hepatotoksisite:**

Trastuzumab emtansin ile esas olarak serum transaminazlarında asemptomatik artışlar (%29) şeklinde hepatotoksisite gözlenmiştir (Tablo 1). Bununla birlikte, ölümlü sonuçlanan hiperbilirubinemi (%2) ve nodüler rejeneratif hiperplazi (NRH) de bildirilmiştir (<%1). Transaminazlar üzerindeki etki kümülatif olabilir; bununla birlikte yükselmiş transaminazlar genellikle son tedaviden sonraki 30 gün içinde grade 1'e veya normale düşmektedir. Yükselmiş transaminazlar ve hiperbilirubinemi, tedaviye ara verilmesini ve dozun azaltılmasını gerektirebilir.

- Transaminazlarda grade 4 artışlar (normalin üst sınırının yirmi katından fazla) veya bilirubin normalin üst sınırının on katından fazla ise veya
- Normalin üst sınırının üç katından fazla transaminazlar ve normalin üst sınırının iki katından fazla eş zamanlı bilirubin artışı olması veya
- Nodüler rejeneratif hiperplazi gelişmesi durumunda trastuzumab emtansin tamamen kesilmelidir (116).

### **Periferik Nöropati:**

Trastuzumab emtansin alan hastaların %22'sinde periferik nöropati bildirilmiştir. Grade 3 veya 4 periferik nöropatili hastalarda semptomlar grade 2 veya daha iyiye dönene kadar tedaviye ara verilmeli ve yeniden başlarken doz azaltma düşünülmelidir (116).

### **İnterstisyel Akciğer Hastalığı (İAH):**

Bazı vakalarda akut respiratuar distres sendromuna veya ölümcül sonuçlara yol açan pnömoni dahil İAH bildirilmiştir (%1). Semptomlar dispne, öksürük, yorgunluk ve radyolojik olarak pulmoner infiltrasyonların görülmesidir. Bu olaylar infüzyonla ilgili bir reaksiyonun parçası olabilir veya olmayabilir. Hasta İAH veya pnömoni geliştirse tedavi tamamen kesilmelidir (116).

## **3.2. Trastuzumab Deruxtecan**

Trastuzumab deruxtecan, bölünebilir bir tetrapeptid bazlı bağlayıcı ile bir topoizomera I inhibitörüne bağlanan hümanize bir anti-HER2 IgG1 antikorundan (trastuzumab) oluşan HER2 hedefli bir antikor ilaç konjugatıdır. Tümör hücresinde HER2'ye bağlanmanın ardından, trastuzumab deruxte-

can internalize olur ve bağlayıcı, kanser hücrelerinde upregüle edilen lizozomal enzimler tarafından parçalanır. Konjugattan salındıktan sonra topoisomeras I inhibitör komponenti, tümör hücresinin DNA hasarına ve apoptotik hücre ölümüne neden olur (117). Meme kanserinde kullanım endikasyonu vardır.

### **Yan Etkileri**

#### **Kardiyotoksisite:**

Trastuzumab deruxtecan ile LVEF'nda azalma gözlenmiştir (%1). Bazı hastalar asemptomatik olabilirler. Klinik olarak endikeyse, tedaviden önce ve sonrasında gerektiği şekilde LVEF takip edilmelidir. LVEF %40'ın altına düşerse veya LVEF başlangıca göre mutlak düşüş %20'den fazlaysa ve 3 haftalık bir doz kesintisinden sonra LVEF düzelmezse, trastuzumab deruxtecan kalıcı olarak kesilmelidir. Semptomatik konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda trastuzumab deruxtecan tamamen kesilmelidir (117).

#### **İnterstisyel Akciğer Hastalığı (İAH):**

Trastuzumab deruxtecan ile İAH ve/veya pnömoni rapor edilmiştir (%14, ciddi %3). Vakaların çoğu grade 1 veya 2'dir, ancak grade 3 olaylar ve ölümler de bildirilmiştir. İAH öyküsü olan hastalar, trastuzumab deruxtecan ile artmış İAH gelişme riski altında olabilir. Ortalama başlangıç süresi 4.4 aydır (1-11 ay arası). Öksürük, nefes darlığı, ateş ve/veya yeni veya kötüleşen solunum semptomları yakından takip edilmelidir. Şüpheli İAH radyografik görüntüleme ile değerlendirilmelidir. İAH'da sistemik kortikosteroidler kullanılır ve klinik semptomlar ve BT bulguları tamamen düzeline kadar trastuzumab deruxtecanı ara verilmelidir. Doğrulanmış semptomatik grade 2 veya daha yüksek İAH varsa trastuzumab deruxtecan kalıcı olarak kesilmelidir (117).

### **3.3. Sacituzumab Govitecan**

Sacituzumab govitecan, bir bağlayıcı ile küçük molekülü bir topoisomeras inhibitörüne (SN-38) bağlanan hümanize bir IgG1κ monoklonal antikordan oluşan bir antikor-ilaç konjugatıdır. Sacituzumab, kanser hücresi proliferasyonu, migrasyonu, invazyonu ve metastazının düzenlenmesi ile ilişkili bir protein olan ve birçok solid epitelyal kanserde aşırı eksprese edilen bir protein olan trofoblast hücre yüzeyi antijeni 2'nin (Trop-2) bir inhibitörüdür. Sacituzumab, tümör hücresi yüzeyinde bulunan Trop-2'ye bağlanır ve hücre içine internalize olur, bu da hem hücre içi hem de tümör mikroçevresi içinde SN-38'i serbest bırakarak DNA hasarına, apoptoza ve hücre ölümüne yol açar (118,119). Triple negatif meme kanseri ve ürotelyal kanser tedavisinde kullanım alanı vardır.

**Yan Etkileri****Hematolojik Toksikite:**

Sacituzumab govitekan yaygın olarak nötropeniye (grade 3 ve 4 şiddetli nötropeni de dahil %54-64), nötropenik ateş (%6), anemi (%52), lökopeni ve trombositopeniye (%14) neden olur (118). Nötropeni, tedavinin kesilmesine neden olan en yaygın advers reaksiyondur. Mekanizması kesin olarak bilinmiyor ancak SN-38, bir topoizomerez I inhibitörü olan sitotoksik ajan irinotekanın aktif metabolitidir. Başlangıcı genellikle ilk siklus da dahil olmak üzere tedavi sırasında herhangi bir zamanda ortaya çıkabilmektedir. Risk faktörleri arasında UGT1A1\*28 aleli için homozigot olan hastalar yer almaktadır. İrinotekanın artan toksik etkileri (SN-38 aktif metabolitidir) UGT1A1\*28 homozigotluğu ile ilişkilendirilmiştir.

**Gasrointestinal Toksikite:**

Sacituzumab govitekan grade 3 ve 4 şiddetli ishal dahil olmak üzere yaygın olarak diyareye neden olur (%62-63). Klinik çalışmalarda diyare nedeniyle ilacın kalıcı olarak kesilmesi nadirdir. Ek olarak, nötropenik enterokolit nadiren ortaya çıkabilir. Aşırı kolinerjik yanıt yaşayan hastalarda karın krampları ve artan tükürük salgısı da bildirilmiştir. Sacituzumab govitekan orta derecede emetojeniktir ve %69 bulantı ve %45-49 kusmaya neden olabilir (grade 3 ve 4 de dahil). Şiddetli bulantı-kusma nedeniyle tedaviye ara verilmesi gerekebilmektedir. SN-38, bir topoizomerez I inhibitörü olan sitotoksik ajan irinotekanın aktif metabolitidir. İrinotekan ile karşılaştırıldığında, sacituzumab govitekan ile daha düşük diyare insidansı rapor edilmiştir (118).

**Hipersensitivite Reaksiyonları:**

Sacituzumab govitekan yaygın olarak şiddetli ve yaşamı tehdit eden reaksiyonlar dahil olmak üzere aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olmaktadır (%37). Anafilaksi nadiren bildirilmiştir (%1). Başlangıç hızlı olup hastaların üçte birinden fazlasında uygulamadan sonraki 24 saat içinde bildirilmiştir.

UGT1A1 inhibitörleri veya indükleyicileri ile eşzamanlı kullanım, SN-38'e sistemik maruziyeti etkileyebilir ve mümkünse bundan kaçınılmalıdır. UGT1A1 inhibitörleri, SN-38'e artan maruziyet nedeniyle advers reaksiyonların insidansını artırabilir. UGT1A1 indükleyicileri, muhtemelen tedavi sonucunu etkileyerek SN-38'e sistemik maruziyeti önemli ölçüde azaltabilir (118).

**3.4. Enfortumab Vedotin**

Enfortumab vedotin, hücrelerin yüzeyinde bulunan bir adhezyon proteini olan Nektin-4'e yönelik tamamen insan IgG1 kappa antikor-ilaç konjugatıdır. Monoklonal antikor bileşeni (AGS 22C3), küçük molekül mikrotü-

bül bozucu ajana (monometil auristatin E veya MMAE) proteaz ile bölünebilen bir bağlayıcı aracılığıyla konjuge edilir. Antikor-ilaç konjugatının hücre içine internalizasyonu, bağlayıcının bölünmesine ve hücre içinde MMAE'nin salınmasına yol açar. Hücrede, MMAE mikrotübül ağını bozar, bu da daha sonra hücre siklusunun durmasını ve apoptotik hücre ölümünü indükler (120). Ürotelyal kanserlerde kullanım yeri vardır.

### **Yan Etkileri**

#### **Ekstravazasyon:**

Ekstravazasyon, eritem, şişme, ağrı, sekonder selülit, bül ve ekfoliyasyon gibi cilt ve yumuşak doku reaksiyonlarına neden olabilir (%1-2). Başlangıç gecikebilir (ör. 24 saat). Semptomlar ekstravazasyondan 2-7 gün sonra kötüleşebilir; ancak semptom pikinden 1-4 hafta sonra düzelmektedir. Ekstravazasyon meydana gelirse, infüzyon durdurulmalı ve hastanın gelişen reaksiyonları takip edilmelidir (120).

#### **Göz Toksisiteleri:**

Oküler bozukluklar sıklıkla bildirilmektedir (%46). Olayların çoğu korneayı içerir ve keratit, bulanık görme (%14), limbal kök hücre yetmezliği ve kuru gözle (%36-40) ilişkili olayları içermektedir. Ortalama başlangıç süresi 1,9 aydır. Kuru gözlerin profilaksisi için suni gözyaşları verilebilir. Oküler bozukluklar topikal oftalmik steroidlerle tedavi gerektirebilir. Semptomatik bozukluklar için doz kesintisi veya doz azaltma planlanabilir. Oftalmolojik konsültasyon gerekebilir (120).

#### **Periferik Nöropati:**

Grade 3 reaksiyonlar nadir olmakla birlikte, hastaların yaklaşık %50'sinde periferik nöropati bildirilmiştir. Periferik nöropati, önceden nöropatisi olan veya olmayan hastalarda ortaya çıkabilir ve ağırlıklı olarak duyusaldır. Grad 2 (veya daha yüksek) nöropatinin başlamasına kadar geçen medyan süre 3,8 aydır. Semptomlar gelişirse ilaca ara verilmeli veya doz azaltması yapılmalıdır. Grad 3 veya 4 olaylar için enfortumab vedotin tamamen kesilmelidir. Enfortumab vedotin kesildikten sonra bazı hastaların semptomlarında iyileşme veya tam bir düzelmeye görülmeyebilir (120). Çoğunlukla düşük derecelerde saptansa da; doz azaltımına veya tedavinin kesilmesine en sık sebep olan yan etki periferik nöropatidir.

#### **Cilt Toksisitesi:**

Ciltte nektin-4 ekspresyonu nedeniyle tedaviye bağlı olarak hastaların yaklaşık %50'sinde deri reaksiyonları rapor edilmiştir. Grade 3 veya 4 reak-

siyonlar hastaların yaklaşık %10'unda rapor edilmiştir ve simetrik intertriginöz ve fleksural ekzantem, büllöz dermatit, eksfoliyatif dermatit ve palmar-plantar eritrodisesteziyi içerir. Tedavi sırasında ölümcül SJS ve TEN vakaları meydana geldiği raporlanmıştır. Şiddetli reaksiyonların başlamasına kadar geçen medyan süre 0.8 ay olarak tesbit edilmiştir. SJS ve TEN, ağırlıklı olarak ilk siklus sırasında meydana gelmiştir, ancak daha sonra da ortaya çıkabilmektedir. Döküntü yaşayan hastaların çoğunluğunda semptomların tamamen veya kısmen düzelmesi beklenmektedir. Grade 3 reaksiyonlar ve şüpheli SJS ve TEN için enfortumab vedotine ara verilmelidir. Topikal kortikosteroidler ve antihistaminikler gerekebilir. Grade 4 veya tekrarlayan grade 3 reaksiyonlar ve doğrulanmış SJS ve TEN tanısı olan hastalarda enfortumab vedotin tamamen kesilmelidir (120).

Enfortumab vedotin alan hastalarda ayrıca %34 anemi, %4 febril nötropeni, %14 lökopeni, %32 lenfopeni, %42 diyare, %45 bulantı, %18 kusma (düşük emotojenik), %20 kreatinin yüksekliği, %14 lipaz artışı, %34 hipofosfatemi, %8 hiperglisemi, %42 tat bozukluğu, %50 alopesi gibi yan etkiler de rapor edilmiştir (120).

### C. HORMONAL TEDAVİLER

Hormonal tedaviler meme, endometriyum ve prostat kanseri gibi yaygın kanser türlerinde hem koruyucu hem de tedavi edici ajanlar olarak sık kullanılmaktadır. Bu ilaçlar her ne kadar kemoterapi ilaçlarını andırsalar da en büyük farkları vücudun doğal yollardan ürettiği hormonun hücreye bağlanmasını ve kanser hücrelerinin büyümesini engellemektir. Uzun süre kullanılan bu ajanların hayat kalitesini düşürücü yan etkileri aslında oldukça sık görülmektedir ve çoğu zaman bu yan etkilerin yönetimi etkin bir biçimde yapılamamaktadır.

#### 1. Tamoksifen

Tamoksifen ve metabolitlerinin birçoğu, tümör ve diğer doku hedefleri üzerindeki östrojen reseptörlerine kompetatif bir şekilde bağlanır. DNA sentezini azaltan bir nükleer kompleks üreterek östrojen antagonistleri gibi davrandığı düşünülmektedir (121). Bu mekanizma sitostatik etkilere sahiptir ve hücreler G0 ve G1 fazlarında birikir. Tamoksifen ayrıca sitotoksik aktiviteye de sahip olabilir. Östrojen reseptör ekspresyonundan bağımsız olarak tamoksifen apoptozu indükleyebilir (122). Tamoksifenin endometriyum, kemik ve lipidler üzerinde bir östrojen agonisti olarak hareket ettiği de kabul edilmektedir (121). Meme ve endometriyum kanserinde kullanılmaktadır.

### **Yan Etkileri**

#### **Sıcak Basması:**

Sıcak basması, tamoksifen alan kadınlarda bildirilen en yaygın advers olaylardan biridir (%25-81); ancak nadiren şiddetlidir (%4). Şiddetliyse, bazı hastalarda azaltılmış veya bölünmüş dozla kontrol edilebilir. Gece terlemeleri nedeniyle uykuları bölünen hastalar sabahları tamoksifen almaktan fayda görebilirler (123). Çeşitli ilaçların sıcak basmalarının sıklığını ve şiddetini azalttığı gösterilmiştir (Selektif serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) venlafaksin gibi). Tamoksifen, yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltan şiddetli sıcak basmaları nedeniyle kesilebilmektedir (123).

#### **Tamoksifen Alevlenme (flare) Yanıtı:**

Metastatik hastalığı olan hastalarda tedavinin başlangıcında kemik ağrısında geçici bir artış, lokal hastalık alevlenmesi (önceden var olan lezyonların boyutunda artış, şişlik ve kızarıklık) ve/veya hiperkalsemi oluşabilir (<%10) (121). Hiperkalsemiyi düşürdüren semptomları olan yaygın kemik metastazları bulunan tamoksifen alan hastada serum kalsiyumu değerlendirilmelidir (123). Tamoksifen alevlenme yanıtı olarak adlandırılan durum olumlu bir işaret olabilir;ancak hiperkalsemi tedavi gerektirebilir.

#### **Endometriyal Değişiklikler:**

Tamoksifen, muhtemelen kısmi bir östrojenik agonist olarak hareket ederek endometriyum üzerinde uyarıcı bir etkiye sahiptir (124). Tamoksifen kullanımı, hiperplazi, polipler, uterin fibroidler ve endometriozis dahil olmak üzere endometriyal değişikliklerin insidansında artış ile ilişkilendirilmiştir.

#### **Uterin Malignensiler:**

Tamoksifen ile ilişkili uterus maligniteleri tipik olarak endometriyumun adenokarsinomlarıdır (%0.8). Kötü prognozlu bir endometriyal kanser olan uterin sarkomlar da nadiren bildirilmiştir (124). Endometriyal kanserin rölatif riski tamoksifen tedavisinin süresi ile artar.Bu göreceli risk küçüktür ve tamoksifenin potansiyel faydalarına karşı değerlendirilmelidir. Tamoksifen alan veya almış olan kadınların rutin jinekolojik değerlendirmeleri ve tedavileri olmalıdır. Menstrüel düzensizlikler, anormal vajinal kanama veya akıntı veya pelvik ağrı ve basınç gibi anormal jinekolojik semptomları derhal bildirmeleri gerekmektedir (124). Maligniteyi ekarte etmek için endovajinal ultrasonografi ve/veya endometriyal biyopsi dahil görüntüleme gerekli olabilir (123).



**Göz Toksisitesi:**

Tamoksifen alan hastalarda oküler değişiklikler (retinopati, korneal opasiteler, görme keskinliğinde azalma) bildirilmiştir (121). Katarakt gelişme riskinde orta derecede bir artış (<7%), tamoksifen tedavisi ile ilişkilendirilmiştir (125). Tamoksifen dozu ile katarakt oluşumu arasındaki ilişki bilinmemektedir (125). Katarakt oluşumu, lensteki klorür kanallarının tamoksifen tarafından inhibisyonuna bağlı olabilir. Maküler dejenerasyon, hastaları tamoksifen ile ilişkili oküler toksisiteye yatkın hale getirmez ve tamoksifen, maküler dejenerasyonun ilerlemesini hızlandırmaz (125). Tamoksifen alan hastalar, takip sırasında oküler toksisite semptomları hakkında sorgulanmalı ve görme değişiklikleri için oftalmolojik muayene planlanmalıdır (124, 125).

**Tromboembolik Olaylar:**

Derin ven trombozu, strok ve pulmoner emboli dahil olmak üzere tromboembolik olaylar, tamoksifen ile artmaktadır (%2-5) (121). Tamoksifen, tromboembolik olay öyküsü olanlarda ve özellikle sistemik antikoagülasyon tedavisi almayanlarda dikkatli kullanmak gerekmektedir. Riskli hastalarda birlikte asetilsalisilik asit kullanımı önerilebilir.

**Hepatotoksisite:**

Hepatotoksisite genellikle hepatik enzimlerin geçici asemptomatik yükselmesinden oluşur (121). Bununla birlikte, karaciğer yağlanması, kolestaz ve hepatit gibi daha ciddi karaciğer anormallikleri seyrek olarak meydana gelmiştir (121) (Tablo 1). Nadiren ölüm bildirilmiştir.

**Lipid Profili:**

Tamoksifen, total kolesterol ve LDL kolesterol konsantrasyonlarını azaltarak lipid profillerini olumlu yönde etkiler (124). Bu etki, iskemik kalp hastalığı riskinde azalma anlamına gelmemektedir. Ayrıca tamoksifenin HDL kolesterolünü orta derecede azalttığı ve trigliserit düzeylerini artırdığı da gösterilmiştir (201,205). Nadiren pankreatit vakaları meydana gelmiştir (121). Önceden hiperlipidemi öyküsü veya diğer klinik belirtileri olan tamoksifen alan hastalarda plazma kolesterol ve trigliserit konsantrasyonlarının periyodik olarak izlenmesi önerilmektedir (124).

**Hematolojik Toksisite:**

Tamoksifen ile miyelosupresyon bildirilmiştir (121). Trombosit ve lökosit sayılarında geçici düşüşler meydana gelebilmektedir. Hemorajik olaylar nadirdir ve trombosit sayıları tedavi kesintiye uğramadan normale dönmektedir. Miyelosupresyondan şüpheleniliyorsa, tam kan sayımları takip edil-

melidir. Trombositopenisi veya lökopenisi olan hastalarda tamoksifen dikkatli kullanılmalıdır.

### **Kemik Üzerine Etkisi:**

Tamoksifen genellikle kemik kütlesi üzerinde olumlu bir etkiye sahiptir. Tamoksifen kemik rezorpsiyonunu ve kemik turnoverını azaltır. Bu durum turnover belirteçlerindeki azalmalar ve kemik yoğunluğundaki artışlarla kendini göstermektedir (124). Tamoksifen, esas olarak lomber omurga gibi trabeküler kemik üzerinde etkilidir ve kortikal kemik üzerinde çok az etkiye sahiptir (124). Tamoksifen postmenapozal kadınlarda kemik yoğunluğunu artırırken premenapozal kadınlarda azaltmaktadır.

### **Tamoksifen ile Östrojen Kullanımı:**

Östrojen reseptörü pozitif meme kanseri gelişimi sonrası veya tamoksifen kullanırken hormon replasman tedavisi önerilmemekle birlikte, postmenopozal semptomlar hastalarda ciddi sıkıntıya neden olabilir. Diğer tedavi seçenekleri başarısız olursa yerine koyma tedavisi düşünülebilir (126). Östrojen kullanılıyorsa, semptomları hafifletmek için en düşük dozu verilmelidir. Hasta dikkatle izlenmeli ve kısa süreli kullanım planlanmalıdır (126). Disparoni, kuruluk ve cinsel işlev bozukluğu gibi vajinal şikayetler için uzun süre kalıcı bir vajinal nemlendirici olan REPLENS® denenebilir (123). Eğer etkisiz ise, düşük doz topikal östrojen düşünülebilir (126). ESTRING® vajinal halka, yalnızca üç aylık halkanın ilk 24 saati için ölçülebilen sistemik düzeylerle lokal bir etki üretir. PREMARIN® krem kullanılabilir, ancak vajinal dokular yoluyla emilim ile ilgili olarak değişken sistemik düzeylere sahip olabilir. Potansiyel riskler ve faydalar tartışılmalı olup, gerekliyse semptomları hafifletmek için en düşük dozda kullanılmalı ve tedavi düzenli olarak değerlendirilmelidir (126).

### **Tamoksifen Kullanan Hastalarda İlaç Etkileşimleri De Önemlidir:**

CYP3A4, CYP2D6 ve CYP 2C8/9 inhibitörleri metabolizmayı azaltabilir ve tamoksifen plazma konsantrasyonlarını artırabilir. Tamoksifen aktif metabolit konsantrasyonları etkilenebilir. CYP3A4, CYP2D6 ve CYP 2C8/9 indükleyicileri metabolizmayı artırabilir ve tamoksifen plazma konsantrasyonlarını azaltabilir. Bu etkileşimlerin klinik etkisi bilinmemektedir. Tamoksifen, CYP2D6 karaciğer enzimi tarafından aktif metabolitleri 4-hidroksi-tamoksifen, endoksifen ve diğer aktif metabolitlerine dönüştürülür. Tamoksifenin etkinliği, CYP2D6 aktivitesindeki heterojen genetik çeşitlilik ve enzim aktivitesini modüle edebilen bir dizi ilacın birlikte uygulanması nedeniyle bireyler arasında farklılık gösterebilir (127).

### **Tamoksifen ile Antidepresan Kullanımı:**

Tamoksifenin aktif 4-hidroksi-N-desmetil-tamoksifen (endoksifen) metabolitlerine metabolizması, potent bir CYP2D6 inhibitörü olan paroksetin tarafından inhibe edilir (127). Ayrıca CYP2D6'yı inhibe eden diğer SSRI'lar tamoksifenin metabolizmasını da inhibe eder. CYP2D6 inhibitörleri ile ilişkili endoksifen plazma konsantrasyonundaki azalmanın derecesi ayrıca CYP2D6 genotiplerindeki varyasyonlara da bağlıdır (127). Tamoksifen ve aktif metabolitlerinin minimal aktif seviyeleri bilinmemektedir. Endoksifen için düşük hidroksilasyon oranının klinik önemi de bilinmemektedir. Antidepresan kullanımının potansiyel faydası, potansiyel riske karşı tartularak değerlendirilmelidir. Zayıf inhibitörler olan veya CYP2D6'yı inhibe etmeyen antidepresanlar düşünülebilir.

Etkinlikte potansiyel olarak azalmaya neden olabilecek ve bu nedenle dikkatle kullanılması gereken ilaçlar arasında fluoksetin, paroksetin, klorpromazin, mikonazol, kinidin ve bupropion gibi güçlü CYP2D6 inhibitörleri bulunmaktadır. Orta düzeyde inhibitörler ise; ketokonazol, trazodon ve amiodarondur. En güvenli hareket tarzı, tamoksifen ve bu ilaçlardan herhangi birinin birlikte uygulanmasından kaçınmaktır.

Venlafaksin ve desvenlafaksin gibi serotonin norepinefrin reuptake inhibitörleri (SNRI'ler) zayıf CYP2D6 inhibitörleridir ve endoksifen konsantrasyonunu düşürmezler. Bunlar, tamoksifen alan ve aynı zamanda depresyon veya sıcak basmalarının giderilmesi için ilaca ihtiyaç duyan kadınlar için daha iyi seçeneklerdir.

## **2. Aromataz İnhibitörleri**

Menapozal dönemde ovarian hormon sentezi sona ermesine rağmen adrenal bez tarafından üretilen androjenler aromataz enzimi ile östrojene dönüştürülmektedir. Bu yolak aromataz inhibitörlerinin geliştirilmesi için kullanılmıştır. Klinik pratikte üçüncü nesil non-steroidal aromataz inhibitörleri anastrozol, letrozol ve steroidal yapıli eksemestan sıklıkla kullanılmaktadır. Steroid inhibitörler endojen bileşiklerle yarışarak irreversible olarak reseptöre bağlanmakta ike non-steroidal olanlar ise geri dönüşümlü olarak bağlanmaktadır (128).

### **2.1. Letrozol**

Letrozol, reversibl (Tip II), non-steroidal bir aromataz inhibitörüdür. Aromataz, periferik dokularda androjenlerin östrojenlere dönüştürülmesindeki son ve hız sınırlayıcı adımı katalize eder. Bu, esas olarak yağ dokusunda, aynı zamanda normal ve malign karakterli meme dokularında meydana gelir ve menopoz sonrası kadınlarda ana östrojen kaynağını sağlar.

Meme kanserinde hormon tedavisinin amacı, tümörlerin gelişiminde veya ilerlemesinde rol oynayan tümör hücrelerini östrojenlerden yoksun bırakmaktır. Yüksek derecede selektif aromataz blokajı, diğer steroidlerin (örn. adrenal kortikosteroidler, aldosteron) üretimini etkilemez (129). Letrozol progestojenik, androjenik veya östrojenik aktiviteye sahip değildir (129). Etki mekanizmasındaki farklılıklar, steroidal (örn. eksemestan) ve nonsteroidal (örn. anastrozol, letrozol) aromataz inhibitörleri arasında belirgin çarpaz direnç olmamasına katkıda bulunabilir. Meme kanserinde kullanım alanı vardır.

### **Yan Etkileri**

#### **Kemik Mineral Yoğunluğu Kaybı/Artmış Kırık Riski:**

Letrozol, azalmış bir kemik mineral yoğunluğu ile ilişkilidir (128). Kalça ve lomber omurga kemik mineral yoğunluğunda (başlangıç seviyesinden) düşüşler bildirilmiştir. Letrozol postmenopozal kadınlarda kemik rezorpsiyonu ile ilişkilendirilmiştir. Tedavi uygulanırken osteoporoz ve kemik kırığı riskinde artış göz önünde bulundurulmalıdır. Letrozolün plazma östrojen düzeylerini düşürmesi primer mekanizmasıdır. Düşük östrojen seviyeleri, özellikle lomber omurga ve kalçada, kemik mineral yoğunluğunun azalmasına yol açan kemik rezorpsiyonuyla ilişkilendirilmiştir. Bu, osteoporoz ve kırık riskinin artmasına neden olur. Başlangıcı geç olup tedavinin ilk 2 yılında kemik kaybı meydana geldiği raporlanmıştır. Kemik mineral yoğunluğu kaybı/artmış kırık riski için risk faktörleri:

- Daha uzun süreli aromataz inhibitörleri (>3 yıllık tedavi),
- Kemik mineral yoğunluğu kaybı, osteoporoz ve kırık için letrozol ile tedavi öncesinde bilinen risk faktörleri; önceden var olan osteopeni, yaş >65, menopozdan bu yana geçen zamanın uzun olması, vücut kitle indeksi <20 kg/m<sup>2</sup>, kişisel/aile öyküsü, kronik glukokortikoid kullanımı >6 ay, önceki kırık öyküsü olması, düşük kemik mineral yoğunluğu, romatoid artrit ve sigarayı içermektedir.

Yeterince veri olmamasına rağmen kalsiyum ve D vitamini yaygın olarak kullanılmaktadır. Diyetle alınan kalsiyum, kalsiyum takviyelerinden daha etkili olabilir. Osteoklastik kemik rezorpsiyonunu inhibe eden bifosfanatlar ve RANKL inhibitörü denosumab kemik yoğunluğunu artırmak için kullanılabilir. Letrozol kullanan hastalarda yıllık Dexa takibi yapılabilir.

#### **İskemik Kardiyovasküler Olaylar:**

Önceden iskemik kalp hastalığı olan hastalarda artmış iskemik kardiyovasküler olay insidansı ile iskemik kalp hastalığı bildirilmiştir (130). Angi-

na pektoris ve akut miyokard enfarktüsü (MI) meydana geldiği raporlanmıştır. Mekanizması dozla ilişkili olmayan; idiyosenkraziktir. Letrozol gibi aromataz inhibitörleri, östrojenin koruyucu etkilerini azaltarak vazokonstriksiyon ve aterosklerozda artışa yol açar. Ek olarak, lipid metabolizmasının düzensizliği ve potansiyel hiperlipidemi riski vardır. Bu faktörler birlikte, meme kanseri tedavisi için aromataz inhibitörleri alan hastalarda kardiyovasküler hastalık riskini artırabilir. Başlangıcı değişkendir, kardiyak iskemi, tedavi sırasında herhangi bir zamanda ortaya çıkabilmektedir. Risk faktörleri:

- Önceden var olan iskemik kalp hastalığı veya onunla ilişkili risk faktörlerinin olması Adjuvan hormon tedavisi ile MI riskini değerlendiren büyük bir SEER-Medicare kohortunda, komplikasyonlu diyabet, kalp yetmezliği, geçirilmiş MI, koroner arter hastalığı ve periferik vasküler hastalık dahil olmak üzere önceden var olan birkaç durum MI ile ilişkilendirilmiştir. Önceden MI öyküsü olan hastalarda, tehlike oranı yaklaşık 3 kat daha yüksek olarak tesbit edilmiştir.
- Daha uzun aromataz inhibitörü tedavisi süreleri (>3 yıllık tedavi), %18 ila %26 arasında artan KVH riski ile ilişkilidir.

#### **Kas-İskelet Sistemi Etkileri:**

Letrozol ile kas-iskelet sistemi etkileri (mevcut artraljinin yeni başlangıcı veya alevlenmesi, eklem sertliği dahil) ortaya çıkabilir (131). Aromataz inhibitörünün neden olduğu artralji, en yaygın olarak elleri, bilekleri ve dizleri etkileyen simetrik eklem ağrıları ile kendini gösterir. Tenosinovit (tetik parmak) ve karpal tünel sendromu da sık görülen şikayetler olabilir. Bu advers reaksiyonlar yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilir ve tedaviye uyumsuzluk veya tedavinin kesilmesi riski göz önünde bulundurulmalıdır. Dozla ilişkili olmayan; idiyosenkraziktir. Kesin mekanizma bilinmemekle birlikte, doğrudan veya dolaylı bir neden olarak östrojen tükenmesini içeren birçok mekanizma önerilmiştir. Önerilen östrojen tükenme mekanizmaları, eklem dokuları üzerindeki doğrudan lokal etkileri, merkezi ve periferik nosisepsiyonu dolaylı olarak etkileyen IL-6 gibi artan inflamatuvar parametreleri, endojen opioid seviyelerinde bir azalmaya yol açan östradiol azalması, kollajen bozulmasını ve bozulmuş kıkırdak yapısının düzenlenmesi olarak düşünülmektedir. Başlangıcı değişkendir; semptomların başlamasına kadar geçen medyan süre 1,6 aydır. Semptomların, tedavinin başlamasından ~6 ay sonra pik yaptığı gösterilmiştir. Risk faktörleri:

- Önceki hormon replasman tedavisi ve kemoterapi,
- Belirli CYP19A1 tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler), artralji semptomlarında artış ve/veya dayanılmaz artralji nedeniyle tedavinin kesilmesiyle ilişkilendirilmiştir.

Tolere edilemeyen kas-iskelet semptomları varlığında başka bir aromataz inhibitörüne geçmek düşünülebilecek bir tedavi seçeneğidir. Fakat aromataz inhibitörleri arasında kas-iskelet semptomları açısından anlamlı bir fark olmadığından burada tamoksifene geçmek semptom kontrolünde daha iyi bir yol olabilir. Ayrıca duloksetin ve glukozamin sülfat-kondroitin sülfat bileşikleri semptomları iyileştirmede anlamı bulunurken, D vitamini ve omega 3 yağ asitlerinin etkinliği gösterilememiştir. Ağrı palyasyonunda ise nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar etkilidir. Ayrıca steroid tedavisi semptomlarda anlamlı iyileşme sağlamaktadır fakat uzun süre steroid kullanımının özellikle artan osteoporoz gibi yan etkileri göz önüne alınmalıdır.

### **MSS Depresyonu:**

Baş dönmesine, yorgunluğa ve uyuşukluğa neden olabilir. Bu nedenle hastalar, zihinsel uyanıklık gerektiren işleri (örneğin, makine kullanma veya araba kullanma) gerçekleştirmeden önce uyarılmalıdır.

### **Hiperlipidemi:**

Total serum kolesterolünü artırabilir. Adjuvan tedavi ile tedavi edilen ve kolesterol düzeyleri normal sınırlar içinde olan hastaların %8,2'sinde letrozol ile tedavi edildiğinde total kolesterolde (açlık olmayan) normalin üst sınırının  $\geq 1,5$  katlık bir artış gösterilmiştir (132). Bu hastaların %25'inin lipid düşürücü ilaçlara ihtiyaç duyan hastalar olduğu rapor edilmiştir. Tamoksifen ile tedavi edilen hastaların ise %3,2'sinde total kolesterol artışı izlenmiş olup bunların %16'si antihiperlipidemik tedaviye ihtiyaç duymaktadır.

Letrozol kullanan hastalarda %9-17 periferik ödem, %6-47 sıcak basmaları, %2 vajinal akıntı, %11 bulantı, %4-12 hiperkolesterolemi, %4 fraktür, %6 osteoporoz, %12-21 artralji-miyalji, %13-18 başağrısı görülebilen yan etkilerdendir (132).

### **Aromataz İnhibitörleri ile Östrojen Kullanımı:**

Östrojen reseptörü pozitif meme kanseri gelişimi sonrası veya aromataz inhibitörü kullanırken hormon replasman tedavisi önerilmemekle birlikte; eğer östrojen kullanılacaksa, semptomları hafifletmek için en düşük doz başlanılmalı, hasta dikkatle izlenmeli ve kısa süreli kullanım planlanmalıdır. Disparoni, kuruluk ve cinsel işlev bozukluğu gibi vajinal şikayetler için topikal östrojen düşünülebilir. Estring vajinal halka, yalnızca üç aylık kullanımında ilk 24 saati için ölçülebilen sistemik düzeylerle lokal bir etki oluşturmaktadır. Premarin krem kullanılabilir ancak vajinal dokulardan emilim ile ilgili olarak değişken sistemik düzeylere sahip olabilir. Semptomları hafifletmek için en düşük doz kullanılmalıdır (133).

## 2.2. Anastrozol

Non-steroidal aromataz inhibitörüdür. Meme, endometrium, over kanserinde kullanılmaktadır.

### Yan Etkileri

Anastrozol kullanan hastalarda %12 iskemik kalp hastalığı, %2 anjina pektoris, %12-36 sıcak basması, %11-19 bulantı, %19 fatik, %15-36 artralji, %17 artrit, %11-20 osteoporoz, %9 hiperlipidemi, %8 mastalji, %4 vajinal akıntı, %2 vajinal kuruluk, %6 vulvovajinit, %10 lenfödem, %3 karpal tünel sendromu, %6-7 artropati, %10 kemik fraktürü, %6 miyalji, %2-5 patolojik fraktür ve %6 katarakt bildirilen yan etkiler arasındadır (134). Yan etkiler ve yönetimi letrozol ile benzerdir.

## 2.3. Eksemestan

Eksemestan, irreversibl (Tip 1) bir steroidal aromataz inhibitörüdür, östrojenik aktivitesi bulunmamaktadır. Meme kanserinde kullanılmaktadır.

### Yan etkileri

#### Görme Bozuklukları:

Tamoksifen ile karşılaştırıldığında eksemestan ile ilişkili görme bozuklukları insidansının arttığına dair bir değerlendirme rapor edilmiştir (%7) (135).

#### Lenfositopeni:

Çoğu önceden lenfositopenisi olan hastaların yaklaşık %20'sinde lenfositlerde orta derecede geçici bir azalma görülmüştür (ciddi %6). Ancak zamanla ortalama lenfosit sayılarında önemli bir değişiklik olmadığı ve hastalarda fırsatçı enfeksiyon veya viral enfeksiyonlarda önemli artış görülmediği tesbit edilmiştir (135).

#### Androjenik Semptomlar:

Günde 200 mg yüksek doz eksemestan kullanan bir çalışmada alopesi (%10), hipertrikoz (%5), ses kısıklığı (%5) ve akne (%4) görülmüştür (135).

Eksemestan alan hastalarda %13-42 sıcak basması, %11-18 bulantı, %4 vajinal kanama, %7 osteoporoz, %2-5 patolojik fraktür, %5-13 depresyon, 2-33 artralji-miyalji, %8-19 baş ağrısı, %6 vajinal kuruluk/akıntı/kaşıntı gibi jinekolojik semptomlar izlenmiştir (135).

## 3. Fulvestrant

Fulvestrant, uterus üzerindeki etkileri de dahil olmak üzere parsiyel agonist etkileri olmayan bir östrojen reseptör antagonistidir. Östradiol ile

karşılaştırılabilir bir afinite ile östrojen reseptörlerini kompetitif bir şekilde bağlar. Fulvestrant östrojen reseptörüne tamoksifenden 100 kat daha fazla affiniteyle bağlanır ve östrojen ve progesteron reseptörlerini down regüle eder. Östrojene duyarlı meme kanseri hücrelerinin büyümesini G1 fazında engeller ve meme tümörü büyümesini suprese eder (136). Meme kanserinde kullanılmaktadır.

### **Yan Etkileri**

Genel olarak iyi tolere edilir ve yan etkileri aromataz inhibitörlerine benzerdir. En sık görülen yan etkileri enjeksiyon alanında reaksiyon ve sıcağın basmasıdır. Östrojenik etkinliği olmadığından endometriyal hiperplazi ve kanseri riskini artırmaz. Artralji, kemik kaybı ve lipid bozuklukları görülme sıklığı fulvestrant ile aromataz inhibitörlerinden daha azdır.

### **Hepatotoksisite:**

Fulvestrant, tedavinin kesilmesinden sonra reversibl olmayan yüksek transaminazlar (%5-40'lara varan), bilirubin ( $\leq$ %4) ve alkalin fosfataz (%18) ile ilişkilidir. Karaciğer metastazı olmayan hastalarda bile karaciğer yetmezliği (<%1), hepatik nekroz (<%1) ve hepatit bildirilmiştir. Orta derecede karaciğer yetmezliği olan kadınlarda fulvestrant klerensi azalır (Tablo 1). Karaciğer yetmezliği olan hastalarda artan yan etkileri takibedilmelidir ve mümkünse şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda fulvestrant kullanılmaktan kaçınılmalıdır (136).

### **Hipersensitivite reaksiyonları:**

Anjiyoödem ve ürtiker dahil olmak üzere aşırı duyarlılık reaksiyonları, fulvestrant enjeksiyonundan kısa bir süre sonra veya birkaç gün sonrasına kadar ortaya çıkabilir ( $\geq$ %10). Önceki sorunsuz enjeksiyonlardan sonra enjeksiyon bölgesinde lokalize kaşıntı ve ürtiker ortaya çıkabilir (%7-27). Reaksiyonlar zamanla yaygın ürtiker gibi sistemik bir alerjik reaksiyona dönüşebilir. Bu durumda fulvestrant tedavisinin kesilmesi gerekebilmektedir (136).

## **4. Gonadotropin Salgılatan Hormon Analogları (Goserelin ve Löprolid)**

Gonadotropin-salgılatan hormon (GnRH) analogları erkeklerde medikal orşiyektomi yapmaktadır. Hormon duyarlı ve kastrasyon-dirençli prostat kanserinde androjen ablasyonunu sağlamak için kullanılmaktadır (137). Ayrıca premenapozal hormon reseptörü pozitif meme kanserli kadınlarda tümör regresyonunu sağlamak için de FDA tarafından onaylanmıştır. Bu ilaçların tamoksifen ve aromataz inhibitörleriyle kombine kullanımlarının



meme kanserinin adjuvan tedavisinde de katkısı kanıtlanmıştır (138). Klinikte kullanılan GnRH analogları löprolid ve goserelindir. Löprolid endojen GnRH'dan 80-100 kat, goserelin ise 100 daha etkindir. Ayrıca, artan reseptör afinitesi ve daha yüksek biyolojik stabilite nedeniyle daha uzun etki süresine sahiptirler. Her ikisinde intramuskuler veya subkutan uygulama için uzun etkili formları vardır. Başlangıçta bu ilaçların uygulanması gonadotropin salınımının uyarılmasıyla sonuçlanır (flair). Sonrasında uzamış uygulama pulsatiliteyi bozarak hipofiz-gonad aksının kuvvetli şekilde baskılanmasına neden olur. Tedaviden 2-4 hafta sonra plazma östradiol ve progesteron düzeyi kalıcı olarak postmenapoz veya kastrasyon düzeyinde basklanır. GnRH analoglarının yan etkileri seks steroid hormon konsantrasyonunun azalmasına bağlıdır ve erkeklerde enjeksiyon yerinde reaksiyon, sıcak basması, terleme, libido kaybı ve erektil disfonksiyon görülebilir (139). Kadınlarda ise GnRH analogları postmenapozal duruma yol açtığından yan etkileri tamoksifen ve aromataz inhibitörleri ile genel olarak benzerdir. Sık görülenler enjeksiyon yerinde reaksiyon, sıcak basması, gece terlemesi, vaginal kuruluk, libido kaybı, kilo alımı, kemik yoğunluğunda kayıp gibi yan etkilerdir (139).

#### 4.1. Goserelin

Goserelin bir GnRH agonistidir (226). LHRH'nin sentetik bir analogudur (aynı zamanda gonadotropin salgılatıcı hormon GnRH olarak da bilinir). GnRH agonistleri başlangıçta luteinize edici hormonun (LH, gonadotropin) salınımını uyarır, bu da erkeklerde serum androjeninde ve kadınlarda serum estradiolünde geçici bir yükselmeye neden olur. Bununla birlikte, kronik uygulama, LHRH reseptörlerinin down regülasyonuna neden olabilir, böylece LH'nin ve sonuçta seks hormonlarının (androjen, estradiol) salgılanmasını inhibe etmektedir.

#### Yan Etkileri

##### Kemik Dansitesi:

Hem androjen hem de östrojen, osteoblast aktivitesini artırarak kemik oluşumunda yer alır (140). Östrojen, hem erkeklerde hem de kadınlarda normal iskeletin homeostazında merkezi bir rol oynamaktadır. Böylece, goserelin tedavisinin oluşturduğu hipogonadik durum, kemik mineral yoğunluğunun (KMY) azalmasına (erkeklerde >%5, kadınlarda sıklığı bilinmiyor) ve olası kırık riskinde artışa neden olur. Kırıklar omurga ve kalçada oluşabileceğinden ciddi olabilmektedir. (140). KMY takip edilmeli, kalsiyum ve D vitamini desteğine başlanmalıdır. Düzenli egzersiz (örneğin yürüme) dahil olmak üzere yaşam tarzı değişikliği teşvik edilmelidir (140).

### **İlacı Bağlı Hastalık Alevlenmesi (flare):**

Goserelin tedavisinin ilk haftalarında prostat veya meme kanserinin yeni veya kötüleşen belirti ve semptomları ortaya çıkabilir (141). Alevlenme, tedavinin ilk haftalarında, LHRH down regülasyonu öncesinde erkeklerde androjen ve kadınlarda östradiolün goserelin ile indüklenen artışının bir sonucudur. Erkeklerde semptomlar; kemik ağrısının akut alevlenmesi, omurilik kompresyonu, idrar retansiyonu, üreter obstrüksiyonu, lenfödem olabilmektedir. Erkeklerde alevlenmeyi önlemek için, goserelin'in ilk uygulaması ile eş zamanlı anti-androjenler (örn., flutamid, bikalutamid, nilütamid, siproteron) kullanılarak sağlanabilmektedir (142). Prostat kanseri tedavisinde anti-androjenlerin kullanımı ve LHRH agonistlerinin daha erken başlaması nedeniyle alevlenme günümüzde önemli ölçüde az yaşanmaktadır. Kadınlarda semptomlar ise (141); kemik ağrısının akut alevlenmesi, deride eritem, metastatik deri nodüllerinin boyutunda ve/veya sayısında artış olarak raporlanmıştır. Şu anda kadınlarda alevlenmeyi bloke edecek herhangi bir ajan mevcut değildir. Alevlenme tedavisi, ağrı için analjeziklerin kullanımını içerebilir.

### **Vajinal Kanama:**

Vajinal kanama veya ara kanama, erken goserelin tedavisi sırasında sıklıkla ortaya çıkabilir (%1-10). Normal adet döngüsü bir foliküler veya proliferatif faz ve bir luteal veya post-ovuluar fazdan oluşmaktadır (143). Foliküler fazda artan östrojen seviyeleri folikülün olgunlaşmasına ve uterus mukozasının proliferasyonuna yol açarken, luteal fazdaki azalan hormon seviyeleri, endometriumun (mens) dökülmesine neden olmaktadır. Tedavinin başlangıcında, özellikle menstrüel siklusun luteal fazında tedaviye başlanmışsa, östrojen seviyeleri düştüğünde hasta adet görmeye devam edebilir. Goserelin ile indüklenen ilk östrojen artışının (alevlenme) adet döngüsünün foliküler fazını indüklemesi de mümkün olabilir, yine östrojen seviyeleri düştükçe adetler meydana gelir. Bu nedenle, tedavinin başlamasından sonra bir veya iki adet olması beklenebilir. Hamileliğin, goserelin başladıkdan sonra erken dönemlerde gerçekleşmesi için hala potansiyel vardır.

### **Kardiyovasküler Etkiler:**

Goserelin insuline duyarlılığı azaltmakta, açlık insülin düzeylerini artırmakta ve insülin rezistansına yol açmaktadır. Muhtemelen serum lipoproteinleri, insülin duyarlılığı ve obezite dahil olmak üzere kardiyovasküler risk faktörleri üzerindeki etkilerden dolayı, erkeklerde androjen yoksunluğu tedavisi ile miyokard enfarktüsü (%0.3), ani kardiyak ölüm (%0.4) ve strok riskinde olası bir artış ile ilişkilendirilmiştir. Kardiyovasküler hastalığı dü-

şündüren belirti ve semptomlar takip edilmeli ve sonuçlar mevcut klinik uygulamalardaki gibi değerlendirilmelidir. Androjen deprivasyon tedavisi ayrıca EKG'de QT/QTc aralığını uzatma potansiyeline sahiptir; bu nedenle, diğer QT uzatan ilaçlarla eşzamanlı tedavi, potansiyel olarak ciddi aritmi riskini artırabilir. Uzun QT sendromu, elektrolit anormallikleri veya kalp yetmezliği olan hastaları artmış kardiyovasküler risk açısından değerlendirilmek gerekmektedir (144). Kadınlarda kardiyovasküler risk bilinmemektedir.

### **Sıcak Basması:**

Sıcak basmasının nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte kronik testosteron düşüklüğüne bağlı olarak hipotalamustan spontan katekolamin salınımına bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir (erkeklerde %62, kadınlarda %96). Sıcak basmaları hormonal tedavinin başlangıcından yaklaşık 3 ay sonra ortaya çıkmaktadır. Düşük doz progesteron veya sertralin, venlafaksin gibi antidepressanlar semptomları iyileştirmede kullanılabilir (145).

### **Anemi:**

Androjenler hematopoetik kök hücreler üzerinde doğrudan uyarıcı etkiye sahiptirler. Hormonal tedavi sırasında hastalarda normokrom normositer anemi ortaya çıkabilmektedir (%1-10). Fakat transfüzyon gerektirecek şiddette anemi sık görülmemektedir (139).

## **4.2. Löprolid**

Löprolid bir GnRH agonistidir (234). LHRH'nin sentetik bir analogudur. Etkinliği, yan etkileri ve yönetimi goserelin ile benzerdir.

## **5. Antiandrojenler**

Androjenler, özellikle testosteron ve dihidrotestosteron erkek üreme ve diğer sistemlerinin gelişme ve büyümesinde önemli rollere sahiptir. Bunlar erkek gonadları tarafından sentezlenirler ve salgılanırlar. Kadında da az miktarda üretilirler. Biyolojik etkileri nükleer reseptör alt ailesinden olan androjen reseptörü ile gerçekleşir. Antiandrojenik ilaçlar ise reseptör antagonistleri gibi davranan (flutamid, siproteron asetat) veya testosteron ya da dihidrotestosteronun sentezini etkileyen bileşikleridir.

### **5.1. Flutamid**

Flutamid, androjenlerin androjen reseptörüne bağlanmasını kompetitif bir şekilde inhibe eden, intrinsik steroid aktivitesi olmayan bir nonsteroidal antiandrojendir. Flutamid yapısal ve farmakolojik olarak bikalutamid ve

nilutamid ile ilişkilidir. Prostat kanseri esas olarak androjene bağımlı bir kanserdir ve cerrahi veya tıbbi kastrasyon ile tedavi edilebilir. Luteinize edici hormon salıcı hormon agonistleri (LHRHa), lüteinize edici hormonun (LH) hipofizden salınımını baskılar ve klinik olarak tıbbi kastrasyona neden olur. Tıbbi kastrasyondan farklı olarak, steroid olmayan antiandrojenler androjen üretimini azaltmaz. LHRHa'nın neden olduğu hipofizin ilk uyarımı, semptomların geçici olarak kötüleşmesiyle (alevlenme reaksiyonu) birlikte plazma testosteron konsantrasyonunda akut bir artışa neden olur. Alevlenme reaksiyonunu önlemek için, antiandrojenler LHRHa'nın ilk uygulamasıyla aynı anda verilmelidir. Antiandrojenler ayrıca testiküler ve adrenal androjenlerin etkilerini inhibe etmek için (maksimum androjen blokajı) LHRHa ile kombinasyon halinde kullanılır. Metastatik prostat kanserli bazı hastalarda (%15-20), antiandrojenin kesilmesi, serum prostat spesifik antijen düzeyinde paradoksal bir azalmaya (antiandrojen yoksunluğu sendromu) yol açabilir (146). Prostat kanserinde kullanılmaktadır.

### **Yan Etkileri**

Flutamid ile en sık görülen yan etki abdominal rahatsızlık ile birlikte veya tek başına diyaredir (yaklaşık %12'lerin üzerinde). Diğer sık görülen yan etkiler ise sıcak basması, galaktore, libido azalması, impotans ( $\leq$ %100), sistit, jinekomasti (%9, monoterapide %34-42), memede ağrı, rektal hemoraji, ödem, hipertansiyon, baş ağrısı, baş dönmesi, anksiyete, depresyon gibi merkezi sinir sistemi bulguları, cilt döküntüleri hematüri, bulantı, kusma, iştahsızlık, en sık anemi olmak üzere hematolojik yan etkilerdir. Az da olsa hipersensivite pnömoniti ( $<$ %1) ve pulmoner emboli ( $<$ %1) gibi pıhtılaşmaya meyil de görülebilir (146).

### **Hepatotoksisite:**

Flutamidin en ciddi yan etkisi ise hepatotoksisitedir. Flutamid ile yüksek serum transaminaz seviyeleri, sarılık, hepatik ensefalopati, hepatik nekroz ve ölüm dahil olmak üzere hepatik disfonksiyon ( $<$ %1) bildirilmiştir (146) (Tablo 1). Bu toksisiteler tipik olarak tedavinin ilk üç ayı içinde ortaya çıkar (146). Her üç ayda bir uygun karaciğer fonksiyon testleri ölçülmelidir. Ayrıca bulantı, kusma, karın ağrısı, iştahsızlık, kaşıntı, yorgunluk, koyu renkli idrar, kalıcı anoreksi, açıklanamayan "grip benzeri" semptomlar, hiperbilirubinüri, sarılık veya sağ üst kadranda hassasiyeti gibi karaciğer fonksiyon bozukluğunu düşündüren ilk belirti ve semptomlarda da karaciğer fonksiyon testleri değerlendirilmelidir. Sarılık varsa veya transaminaz seviyeleri normalin üst sınırının  $>$  2 katı yükselirse, düzeline kadar karaciğer fonksiyon testleri yakın takip edilerek flutamid derhal kesilmelidir (146).

## 5.2. Bikalutamid

Bikalutamid, nonsteroidal bir androjen reseptör inhibitörüdür. Bikalutamid, hedef dokudaki sitozol androjen reseptörlerine bağlanarak androjenlerin etkisini kompetatif olarak inhibe eder. Bikalutamid androjen üretimini baskılamaz ve serum androjen konsantrasyonlarını artırabilir (147).

### Yan Etkileri

#### Jinekomasti:

Jinekomasti ve meme ağrısı/hassasiyeti, kombinasyon tedavisinde 50 mg/gün doz ile karşılaştırıldığında monoterapide 150 mg/gün doz ile daha sık görülür (%9 kombinasyon tedavisinde, %38-70 monoterapide). Bu etkiler, kombinasyon terapisinde dolaşımdaki testosteron ve östrojen düzeylerinin azalmasının aksine, monoterapi sırasında dolaşımdaki karşılanmamış östrojen etkisi ile ilgilidir (147).

#### İnterstisyel Akciğer Hastalığı (İAH):

İnterstisyel pnömoni ve pulmoner fibrozis dahil olmak üzere İAH nadiren ortaya çıkabilir (<%5). İAH, 50 mg'ın üzerindeki günlük dozlarla daha sık ilişkilidir. Dispne, öksürük ve ateş gibi solunum semptomlarının ilerlemesi halinde bikalutamid kesilmeli ve hastalar İAH açısından araştırılmalıdır. İAH doğrulanırsa bikalutamid kalıcı olarak kesilmelidir (147).

#### Kardiyovasküler Toksikite:

Artmış miyokard enfarktüsü, ani kardiyak ölüm ve strok riski, serum lipoproteinleri, insülin sensitivitesi ve obezite dahil olmak üzere bilinen kardiyovasküler risk faktörleri üzerindeki etkileri nedeniyle erkeklerde androjen yoksunluğu tedavisi ile ilişkilendirilmiştir. Kardiyovasküler hastalığı düşündüren belirti ve semptomlar izlenmelidir ve hastalarda uygun klinik şekliyle yönetilmelidir. Androjen yoksunluğu tedavisi ayrıca QT/QTc aralığını uzatma potansiyeline sahiptir. Bu nedenle, diğer QT uzatan ilaçlarla eşzamanlı tedavi, potansiyel olarak ölümcül aritmi riskini artırabilir. Artmış kardiyovasküler risk açısından uzun QT sendromu, elektrolit anormallikleri veya KKY olan hastalar yakından takibedilmelidir (147).

Yüzde 10'dan sık görülen yan etkiler sıcak basması (%53 kombinasyon tedavisinde), baş ağrısı, periferik ödem (%13), jinekomasti, mastalji, bulantı (%14-15), kusma, karın ağrısı, konstipasyon (%22), hematüri (%12), noktüri, pelvik ağrı, anemi (%11-13), enfeksiyon (%18), sırt ağrısı (%25), güçsüzlük-asteni (%22), dispne (%13) olarak özetlenebilir. Diyare flutamidden daha az görülür (%12). Hepatik yetmezlik %1 oranlarında rapor edilmiştir (147).

### 5.3. Enzalutamid

Enzalutamid, androjen reseptörü sinyal yolunda birkaç adımda etki eden bir androjen reseptörü inhibitörüdür. Enzalutamid, diğer antiandrojen ajanlardan daha fazla afinite ile androjenlerin androjen reseptörlerine bağlanmasını kompetatif olarak inhibe eder. Ayrıca androjen reseptörlerinin nükleer translokasyonunu, DNA'ya bağlanmasını ve koaktivatör alımını da engeller. Prostat hücrelerinde in vitro hücre proliferasyonunu azaltır ve hücre ölümünü indükler ve ksenograft modellerinde tümör hacmini azaltır. Enzalutamid, hücre büyümesi deneylerinde androjen reseptörü agonist aktivitesinden yoksundur (148). Prostat kanseri tedavisinde kullanılmaktadır.

#### Yan Etkileri

##### Hipertansiyon:

Hipertansiyon, artmış sistolik ve diyastolik kan basıncı veya hipertansif kriz hastaların yaklaşık %7'sinde görüldüğü rapor edilmiştir. Hipertansiyon nadiren enzalutamidin kesilmesine veya doz modifikasyonuna yol açar, ancak bu hastaların yaklaşık %75'inde ya uygun antihipertansif tedavinin başlatılması ya da mevcut tedavilerinin dozunun artırılması gerekebilir.

##### Nöbet:

Enzalutamid ile artan nöbet riski ilişkilendirilmiştir (%1). Bildirilen başlangıç, tedavi başlangıcından 1-20 ay sonradır. 160 mg'ın üzerindeki dozlar, daha büyük bir nöbet riski ile ilişkilendirilebilir. Nöbetlerin tedavi kesildikten sonra düzeldiği bildirilmiştir. Hem enzalutamid hem de aktif metaboliti hayvanlarda kan beyin bariyerini geçerek GABA-gated klorür kanalına bağlandıkları ve bu kanalın aktivitesini inhibe ettikleri gösterilmiştir. Nöbet öyküsünün veya diğer predispozan faktörlerin enzalutamid ile nöbet riskini artırıp artırmadığı açık değildir, bu nedenle bu grup hastalarda enzalutamid kullanırken dikkatli olunması önerilmektedir (148).

Enzalutamid kullanan hastalarda %15 nötropeni, %34-51 yorgunluk, %15 periferik ödem, %21 artralji, %26 sırt ağrısı, %10 kas güçsüzlüğü, %1 nöbet, %6 hipertansiyon görülen yan etkilerdendir. Enzalutamid genellikle androjen deprivasyon tedavisi ile kullanıldığı için hastalarda buna bağlı yan etkiler de görülebilmektedir (148). En sık görülen yorgunluk için fiziksel aktivite ve kas güçlendirici egzersizler önerilebilir. Kemik kırığı ve osteoporoz için kalsiyum, D vitamini, denosumab veya zolendronik asit gibi bifosfonatlar verilebilir.

### 5.4. Darolutamid

Darolutamid, androjen reseptörü sinyal yolundaki birkaç adımı etkileyen, nonsteroidal bir androjen reseptörü inhibitörüdür. Aktive androjen re-

septörlerinin nükleer translokasyonunu, DNA bağlanmasını ve androjen reseptör aracılı gen transkripsiyonunu inhibe eder. Darolutamid, androjenlerin androjen reseptörlerine bağlanmasını kompetatif bir şekilde inhibe eder. Konvansiyonel androjen reseptör inhibitörlerinin aksine, darolutamid, androjen reseptörlerini overekspres eden hücrelerde agonist aktiviteden yoksundur. Darolutamid hem wild (doğal, mutant olmayan) tipte hem de mutant androjen reseptörlerinde inhibisyon göstermiştir (149). Prostat kanserinde kullanılır.

### **Yan Etkileri**

Darolutamid kullanan hastalarda <%1 kardiyak arrest, %2 kalp yetmezliği, %7 diyare, %16 fatik-halsizlik, %23 AST artışı, %20 nötropeni, %16 bilirubin artışı, %5 hematüri, %4 üriner retansiyon, %3 raş, %7 hipertansiyon ve <%1 pulmoner emboli görüldüğü rapor edilmiştir (149). Androjen depriyasyonu ile kombine kullanıldığı için buna bağlı yan etkiler de görülebilmektedir. Enzalutamid ile benzer yan etki yönetimi vardır.

### **5.5. Apalutamid**

Etkinliği darolutamid ile benzer olup nonsteroidal androjen reseptör inhibitörüdür. Prostat kanserinde kullanılmaktadır.

### **Yan Etkileri**

#### **Düşme ve Kırıklar:**

Düşme (%16) ve kırıklar (%12) apalutamid ile ilişkili olarak değerlendirilmiştir. Bu düşmeler, bilinç kaybı veya nöbet ile ilişkili değildir; mekanizması net olarak bilinmemektedir. Kırıklar esas olarak ağırlık taşıyan kemiklerde meydana gelmektedir ve ciddi olabilir ve hastaneye kaldırılmayı gerektirebilir. Ortalama kırılma süresi yaklaşık 10 aydır. Ancak tedavinin başlangıcından sonraki bir ay içinde ve 32 aya kadar kırıklar bildirilmiştir (150,151).

#### **Hipotiroidi:**

Apalutamid alan hastaların %22 kadarında Grade 1-2 hipotiroidi bildirilmiştir. Ortalama başlangıç süresi 4 aydır. Tedavi boyunca TSH takip edilmeli ve klinik olarak gerektirdiği gibi tiroid replasmanı başlatılmalıdır. Apalutamid, UDP-glukuronosil transferaz (UGT) induksiyonu yoluyla levotiroksinin etkinliğini azaltabilir; bu nedenle levotiroksin dozunun ayarlanması gerekebilir (151).

#### **Raş:**

Apalutamid alan hastaların yaklaşık dörtte birinde döküntü bildirilmiştir (%15-24). Bazı reaksiyonlar grade 3-4 şiddettedir. Döküntüler genellikle

maküler veya makülopapülerdir ve medyan 3 ay içinde başlar. Döküntü tipik olarak 2 ay sonra düzelir; ancak yeniden apalutamid başlanan hastaların yaklaşık yarısında tekrarladığı bildirilmiştir. Döküntüyü tedavi etmek için kortikosteroidler ve antihistaminikler kullanılmıştır. Apalutamid dozunun azaltılması, tedavye ara verilmesi veya kesilmesi de gerekebilir (150,151).

### **Nöbet:**

Nadiren, apalutamid alan hastalarda, tedavinin başlangıcından 12-16 ay sonra rapor edilen nöbetler gözlenmiştir (<1%). Hem apalutamid hem de aktif metaboliti kan beyin bariyerini geçerek, GABA-gated klorür kanalının (hayvanlarda nöbet başlangıcı ile ilişkili hedef dışı bir mekanizma) aktivitesini inhibe ettikleri rapor edilmiştir. Nöbet öyküsünün veya diğer predispozan faktörlerin apalutamid ile nöbet riskini artırıp artırmadığı açık değildir ve antiepileptik ilaçların apalutamid ile ilişkili nöbetleri önleyip önleyemeyeceği bilinmemektedir. Bu nedenle apalutamid bu hasta grubunda dikkatli kullanılmalıdır. Tedavi sırasında nöbet yaşanırsa apalutamid kalıcı olarak kesilmelidir (150,151).

Ayrıca apalutamid alan hastalarda %17-70 anemi, %47 lökopeni, %18-30 abdominal ağrı, %20-43 diyare, %18-46 bulantı, %18-61 fatik-halsizlik, %76 hiperkolesterolemi, %67 hipertrigliseridemi, %70 hiperglisemi, %32 hiperkalemi, %20 periferik duyuşal nöropati, %25 hipertansiyon, %14-23 sıcak basması, %4 iskemik kalp hastalığı raporlanan yan etkiler arasındadır (150).

### **5.6. Nilutamid**

Nilutamid, androjenlerin androjen reseptörüne bağlanmasını kompetitif bir şekilde inhibe eden, nonsteroidal bir antiandrojendir (152). Diğer androjenik endokrin aktiviteden yoksundur. Nilutamid, yapısal ve farmakolojik olarak bikalutamid ve flutamid ile ilişkilidir.

### **Yan Etkileri**

#### **Görme Bozuklukları:**

Nilutamid kullanımı ile aydınlıktan karanlığa değişime uyum sağlama da gecikmeler (%13-90) dahil olmak üzere reversibl görme bozuklukları meydana gelebilmektedir (245). Bu gecikmeler saniyelerden birkaç dakikaya kadar sürebilir. Nilutamid alan hastalar gece veya tünellerde araç kullanma konusunda uyarılmalıdır (152). Oftalmik muayene, bu hastalarda fotostres iyileşme süresinin arttığını ortaya koymaktadır. Parlak ışığa maruz kalındığında renkli gözlük takarak karanlığa uyum bozukluğu en aza indirilebilir. Etki genellikle devam eden tedaviyle devam eder; ancak doz azaltılmasıyla



ortadan kalkabilir. Bununla birlikte, hastaların %1-2'sinde nilutamidin kesilmesi gerekebilmektedir. Ayrıca kromatopsi (%3-9), fotofobi (%1) ve bulanık görme (<%1) nilutamid kullanan hastalarda rapor edilmiştir (152).

### **İnterstisyel Akciğer Hastalığı (İAH):**

Nilutamid alan hastaların %1-2'sinde interstisyel pnömoni meydana gelmiştir (152). Pnömoni tipik olarak tedavi kesildikten sonra düzelmektedir ancak ölümlerin meydana geldiği rapor edilmiştir. Japon kökenli hastalarda daha yüksek bir pnömoni insidansı (%13-17) bildirilmiştir (152). Semptomlar, tedavinin ilk 3 ayında ortaya çıkabilen progresif efor dispnesi, öksürük, göğüs ağrısı ve ateşi içermektedir (152). Semptomların başlangıcında nilutamid tedavisi kesilmelidir ve kortikosteroid tedavisine başlanması düşünülmelidir. Hafif pnömonisi olan hastalarda %50'lik bir doz azaltımı tedaviye devam edilmesini sağlamıştır. Yeniden tedaviye başlandığında, çoğunlukla semptomların tekrarlaması ile sonuçlanmıştır.

### **Hepatotoksisite:**

Nilutamid ile yüksek serum transaminaz seviyeleri, sarılık, hepatosellüler veya mikst karaciğer hasarı, hepatit ve ölüm dahil olmak üzere hepatik disfonksiyon (%1) bildirilmiştir (152) (Tablo 1). Japon kökenli hastalarda yüksek serum transaminaz seviyeleri insidansı daha yüksek olabilir (%19) (152). Hepatik toksisiteler tipik olarak tedavinin ilk 3-4. aylarında ortaya çıkmaktadır. Tedavinin ilk 4 ayı boyunca düzenli aralıklarla uygun karaciğer fonksiyon testleri ölçülmeli ve takip edilmelidir. Bulantı, kusma, karın ağrısı, iştahsızlık, kaşıntı, yorgunluk, koyu renkli idrar, kalıcı anoreksi, açıklanamayan "grip benzeri" semptomlar, hiperbilirubinüri, sarılık veya sağ üst kadran hassasiyeti gibi karaciğer fonksiyon bozukluğunu düşündüren ilk belirti ve bulgularda karaciğer testleri de bakılmalı ve değerlendirilmelidir (152). Herhangi bir zamanda bir hastada sarılık varsa veya transaminaz seviyeleri normalin üst sınırının >2-3 katı yükselirse, nilutamid kesilmeli, karaciğer fonksiyon testleri yakın takip edilmelidir (152).

Ayrıca bu hastalarda <%1 anemi, <%1 nötropeni, %4-11 jinekomasti, %14-67 sıcak basması, %4-5 alkol intolerans sendromu, <%1 serebrovasküler iskemi de raporlanmıştır (152).

## **6. Abirateron Asetat**

Abirateron asetat, in vivo olarak, testis, adrenal ve prostat tümör dokularında CYP17 enzimini selektif olarak inhibe eden abiraterona dönüştürülür. CYP17 enzim inhibisyonu ile pregnenolon ve progesteronun, DHEA ve androstenedion gibi testosteron öncüllerine dönüşümünü azaltır. Abirate-

ron sitokrom 17A1 17 alfa hidroksilaz ve sitokrom 17,20 liyaz enzimlerini inhibe ettiğinden hem androjen hem de glukokortikoid düzeyini baskılar. Feedback mekanizma adrenokortikotropik hormon (ACTH) düzeyinin artmasına ve dolayısıyla mineralokortikoid düzeyinde artışına neden olur. Androjen deprivasyon tedavilerine (LHRH agonistleri veya orşiektomi) ek olarak kullanıldığında abirateron ayrıca androjen üretimini kastrasyon seviyelerinin altına düşürür (153). Prostat kanseri tedavisinde kullanılır.

### **Yan Etkileri**

#### **Mineralokortikoid Etkileri:**

Abirateronun mineralokortikoid etkileri, ACTH'deki kompensatuar artış nedeniyle ortaya çıkabilir. Bu nedenle, artan hipertansiyon (%17-40), hipokalemi (%55-88) ve sıvı retansiyonu (%15-31) ile önceden var olan kardiyovasküler hastalık kötüleşebilir. Kortikosteroidlerin eşzamanlı kullanımı, ACTH'yi baskılayarak bu reaksiyonların insidansını ve şiddetini azaltmaktadır. Kortikosteroidler kesilirse, adrenokortikal yetmezlik açısından hastayı yakın takip etmek gerekmektedir. Kortikosteroidler kesildikten sonra abirateron devam ederse, mineralokortikoid artışına bağlı semptomlar açısından hasta izlenmelidir (153). Potasyum tutucu bir diüretik olarak spironolakton seçmekten kaçınılmalıdır. Çünkü spiranolakton androjen reseptörünü uyarabilir ve hastalığın progresyonuna neden olabilir.

#### **Hepatotoksisite:**

Abirateron ile karaciğer enzimlerinde belirgin artışlar ile (%40'lara varan) hepatotoksisite rapor edilmiştir. Tipik olarak tedavi başladıktan sonraki ilk üç ay içinde karaciğer fonksiyon anormallikleri ortaya çıkmaktadır. Başlangıçta ALT/AST değerleri yüksek olan hastaların karaciğer testlerinde (KCFT) normal değerlerde başlayan hastalara göre daha fazla yükselmeler gelişme olasılığı vardır. Serum transaminazlarının ve bilirubinin düzenli olarak izlenmesi önerilmektedir. Yükselmiş ALT/AST (normalin üst sınırı >5 katı) veya bilirubin (normalin üst sınırı >3 katı) değerleri olduğunda tedaviye ara verilmesi önerilmektedir. KCFT başlangıca döndükten sonra tedaviye azaltılmış dozda devam edilebilmektedir. Tedavi sırasında şiddetli hepatotoksisite (AST/ALT normalin üst sınırının 20 katı) gelişen hastalar abirateron ile tekrar tedavi edilmemelidir (154) (Tablo 1).

Abirateron kullanan hastalarda en sık görülen yan etkiler ;fatik-yorgunluk (%39), sırt ağrısı, konstipasyon (%23), sıcak basması (%15-22), hiperglisemi (%57), hipertrigliseridemi (%63), hipernatremi (%33), kemik ağrısı (%30) ve artralji (%27)'dir. Ayrıca lenfositopeni (%20-38), diyare (%18-22), karın ağrısı, hematüri (%10), ateş (%9), miyalji (%26), nefes darlığı (%12),

kardiyak aritmi (%7), kalp yetmezliği (%2-3) diğer görülen yan etkilerdendir (153).

Abirateron asetat sitokrom P450 1A2, 2C8 ve 2D6 enzimlerinin güçlü, 2C9, 2C19 enzimlerinin ise orta/zayıf inhibitörüdür. Büyük oranda bu enzimlerle metabolize olan ilaçlarla ilaç etkileşimi olabilir. Bunlardan bazıları tamoksifen, dabrafenib, amfetamin, hidrokodon, kodein gibi analjezikler, venlafaksin gibi antidepresanlar, metoprolol gibi beta blokerler, pioglitazon gibi antidiyabetikler, atorvastatin gibi lipid düşürücü ilaçlardır. Abirateron daha çok ek hastalıkları olan yaşlı hastalarda kullanıldığından ilaç etkileşimleri kontrol edilmeli ve tedaviler bu etkileşimler göz önünde bulundurularak düzenlenmelidir (154).

## SONUÇ

Hedefe yönelik ajanlar, konvansiyonel tedavilerin yanında kanser hastaları için bir umut ışığı olmuştur. Bu ajanların tek başına ya da kemoterapi ile kombine kullanımları ile kanser tedavisinde yanıt oranları ve yanıt süreleri artmış, hastaların yaşam kalitesinde, sağkalım sürelerinde iyileşme görülmüştür. Ancak bu ilaçların da kendilerine has, bazen çok ciddi olabilecek yan etkileri vardır. Hastaların tedavilerindeki başarı, bu yan etkilerin doğru zamanda, etkili bir şekilde yönetilmesi ile gerçekleşmektedir. Bu nedenle birçok kanserde kullanılan bu ajanların beklenen yan etkilerini bilmek, tedavi öncesi hastaları yan etkiler konusunda bilgilendirmek ve riskli hasta gruplarında gerekli tedbirleri alarak takipleri düzenlemek hasta kliniğinde belirleyici olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Druker B. Inhibition of the Bcr-Abl tyrosine kinase as a therapeutic strategy for CML. *Oncogene*. 2002;21:8541-6.
2. Waller CF. Imatinib mesylate. *Recent Results Cancer Res*. 2018;212:1-27.
3. Deininger MW, O'Brien SG, Ford JM, et al. Practical management of patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib. *J Clin Oncol* 2003;21(8):1637-47.
4. Ebnoether M, Stentoft J, Ford J, et al. Cerebral oedema as a possible complication of treatment with imatinib. *Lancet*. 2002;359(9319):1751-2.
5. Health Canada. Important Safety Information: BCR-ABL Tyrosine Kinase Inhibitors [GLEEVEC® (imatinib mesylate), TASIGNA® (nilotinib), BOSULIF® (bosutinib), SPRYCEL® (dasatinib), ICLUSIG® (ponatinib hydrochloride)] - Risk of Hepatitis B Reactivation. 4 May 2016. Available at: <http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/>.

6. Drummond A, Micallef-Eynaud P, Douglas WS, et al. A spectrum of skin reactions caused by the tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate (STI 571, GLIVEC®). *Br J Haematol* 2003;120(5):911-3.
7. Rosell R, Moran T, Carcereny E, Quiroga v, Molina MA, Costa C, et al. non-small-cell lung cancer harbouring mutations in the EGFR kinase domain. *Clin. Transl. Oncol.* 2010;12:75-80.
8. Hoffmann-La Roche Limited. Guidance Document to Physicians. Mississauga, Ontario; January 2005.
9. AstraZeneca Canada Inc. TAGRISSO® product monograph. Mississauga, Ontario; 6 July 2016.
10. Payne AS, Savarese DMF. Cutaneous complications of molecularly targeted therapy and other biologic agents used for cancer therapy. In: 2017 UpToDate®; Basow, Denise S. (Ed); Waltham, Massachusetts.
11. Lacouture ME, Laabs SM, Koehler M, et al. Analysis of dermatologic events in patients with cancer treated with lapatinib. *Breast Cancer Res Treat* 2009;114:485-493.
12. Segaert S, Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Annals of Oncology* 2005;16(9):1425-1433.
13. Pfizer Canada ULC. VIZIMPRO® product monograph. Kirkland, Quebec; 22 February 2019.
14. Gomez HL, Doval DC, Chavez MA, et al. Efficacy and safety of lapatinib as first-line therapy for ErbB2-amplified locally advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(18):2999-3005.
15. Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd. GIOTRIF® product monograph. Burlington, Ontario; 6 June 2019.
16. Hoffmann-La Roche Limited. ALECENSARO® product monograph. Mississauga, Ontario; 28 May 2018.
17. Takeda Pharmaceutical Company Limited. ALUNBRIG® full prescribing information. Cambridge, MA, USA; May 2020.
18. Takeda Pharmaceuticals America Inc. ALUNBRIG® full prescribing information. Lexington, MA, USA; February 2022.
19. Lexi-Drugs® (database on the Internet). Alectinib. Lexi-Comp Inc., 5 February 2018. Available at: <http://online.lexi.com>. Accessed 7 March 2018.
20. Bauer TM, Felip E, Solomon BJ, et al. Clinical Management of Adverse Events Associated with Lorlatinib. *Oncologist.* 2019;24:1103-10.
21. Chin LP, Soo RA, Soong R, Ou SH. Targeting ROS1 with anaplastic lymphoma kinase inhibitors: a promising therapeutic strategy for a newly defined molecular subset of non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2012;7(11):1625-30.

22. Pfizer Labs. XALKORI® full prescribing information. New York, NY, USA; November 2013.
23. Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. ZYKADIA® product monograph. Dorval, Quebec; 31 August 2016.
24. Au TH, Cavalieri CC, Stenehjem DD. Ceritinib: A primer for pharmacists. *J Oncol Pharm Practice* 2017;23(8):602-614.
25. Wang R, Hu W, Pan Y, et al. RET fusions define a unique molecular and clinicopathologic subtype of non-smallcell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(35):4352-9.
26. Eli Lilly Canada Inc. CYRAMZA® product monograph. Toronto, Ontario; 16 July 2015.
27. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27 (Suppl 5):v58-v68.
28. AHFS Drug Information® (database on the Internet). Cabozantinib S-malate. Lexi-Comp Inc., 2018. Available at:<http://online.lexi.com>. Accessed 30 January, 2019.
29. Sanofi Genzyme. CAPRELSA® product monograph. Mississauga, Ontario; 8 December 2016.
30. Wirth L, Sherman E, Robinson B. Efficacy of selpercatinib in RET-altered thyroid cancers. *N Engl J Med*. 2020;383(9):825-35.
31. Qin S, li A, Yi M, Yu S, Zhang M, Wu K. Recent advances on anti-angiogenesis receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. *J Hematol Oncol*. 2019;12(1):27.
32. Jayson GC, Kerbel R, Ellis IM, Harris AL. Antiangiogenic therapy in oncology: current status and future directions. *Lancet*. 2016;388:518.
33. Sica DA. Angiogenesis inhibitors and hypertension: an emerging issue. *J Clin Oncol*. 2006;24:1329.
34. Rose BD editor. Sorafenib. UpToDate 15.1 ed. Waltham, Massachusetts: UpToDate®; 2007.
35. AHFS Drug Information® (database on the Internet). Axitinib. Lexi-Comp Inc., Available at: <http://online.lexi.com>. Accessed 18 November 2013.
36. Pfizer Canada Inc. SUTENT® product monograph. Kirkland, Quebec; 16 August 2006.
37. GMD Distribution Inc.for ARIAD Pharmaceuticals, Inc. ICLUSIG® product monograph. Oakville, Ontario; 31 March 2015.
38. AHFS Drug Information® (database on the Internet). lenvatinib mesylate. Lexi-Comp Inc., 30 October 2015. Available at: <http://online.lexi.com>. Accessed 3 January 2017.

39. Desai J, Yassa L, Marqusee E, et al. Hypothyroidism after sunitinib treatment for patients with gastrointestinal stromal tumors. *Ann Intern Med* 2006;145(9):660-4.
40. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368(9544):1329-38.
41. Qi WX, Sun YJ, Tang LN, Shen Z, Yao Y. Risk of gastrointestinal perforation in cancer patients treated with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014;89:394.
42. Lexi-Drug® (database on the Internet). Ponatinib. Lexi-Comp Inc., 3 June 2015. Available at: <http://online.lexi.com>. Accessed 8 September 2015.
43. Bayer Inc. STIVARGA® product monograph. Toronto, Ontario; 2 October 2013.
44. Eisai Limited. LENVIMA® product monograph. Mississauga, Ontario; 22 December 2015.
45. Faivre S, Delbaldo C, Vera K, et al. Safety, pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel oral multitarget tyrosine kinase inhibitor, in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(1):25-35.
46. Feyerabend S, Schilling D, Wicke C, Stenzl A. Toxic dermatolysis, tissue necrosis and impaired wound healing due to sunitinib treatment leading to forefoot amputation. *Urol Int*. 2009;82:246.
47. McEvoy GK, editor. AHFS 2007 Drug Information. Bethesda, Maryland: American Society of Health-Systems Pharmacists, Inc.; 2007. p. 1179-1180.
48. Lexi-Drugs® (database on the Internet). Regorafenib. Lexi-Comp Inc., 24 April 2014. Available at: <http://online.lexi.com>. Accessed 30 April 2014.
49. Funakoshi T, Latif A, Galsky MD. Risk of hematologic toxicities in cancer patients treated with sunitinib: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2013;39:818.
50. Ghatalia P, Je Y, Mouallem NE, Nguyen PL, Trinh QD, Sonpavde G, et al. Hepatotoxicity with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015;93:257.
51. GlaxoSmithKline Inc. Health Canada Endorsed Important Safety Information on VOTRIENT® (pazopanib) - Important change to frequency of liver test monitoring - for health professionals. Health Canada, 6 August 2013.
52. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer Principles & Practice of Oncology*. 6th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 2640.

53. Leukemia/Bone Marrow Transplant Program of British Columbia. Leukemia/BMT Manual. 4th ed. Vancouver, British Columbia: Vancouver Hospital and Health Sciences Centre / BC Cancer Agency; 2003. p. 27.
54. Sanofi-Synthelabo. FASTURTEC® product information. Markham, Ontario; 2004.
55. Leukemia/Bone Marrow Transplant Program of British Columbia. Leukemia/BMT Manual. E-Edition ed. Vancouver, British Columbia: Vancouver Hospital and Health Sciences Centre / BC Cancer Agency; 2010. p. 93-94.
56. Doebele RC, Drlon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020; 21:271.
57. Liu D, Flory J, Lin A, Offin M, Falcon CJ, Murciano-Goroff YR, et al. Characterization of on-target adverse events caused by TRK inhibitor therapy. *Ann Oncol.* 2020;31(9):1207-15.
58. Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. VITRAKVI® full prescribing information. Whippany, NJ, USA; March 2021.
59. Hoffman La-Roche Limited. ROZLYTREK® product monograph. Mississauga, Ontario; 7 Jan 2021.
60. Liu D, Flory J, Lin A, et al. Characterization of on-target adverse events caused by TRK inhibitor therapy. *Annals of Oncology* 2020;31(9):1207-1215.
61. Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2011;29:1239-46.
62. Van Cutsem E, Huijberts S, Grothey A, et al. Binimetinib, Encorafenib, and Cetuximab Triplet Therapy for Patients With BRAF V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Safety Lead-In Results From the Phase III BEACON Colorectal Cancer Study. *J Clin Oncol.* 2019;37(17):1460-9.
63. Daud A, Tsai K. Management of Treatment Related Adverse Events with Agents Targeting the MAPK Pathway in Patients with Metastatic Melanoma. *Oncologist.* 2017;22(7): 823-33.
64. Hoffmann-La Roche Limited. Health Canada Endorsed Important Safety Information on ZELBORAF® (vemurafenib) - Risk of progression of certain types of cancer and risk of serious rash. Health Canada, 20 August 2013. Available at: <http://www.hcsc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/>. Accessed 20 August 2013.
65. Hoffmann-La Roche Limited. ZELBORAF® product monograph. Mississauga, Ontario; 14 February 2012.
66. Array BioPharma Inc. BRAVTOVI® full prescribing information. Boulder, CO, USA; April 2020.

67. Wanchoo R, Jhaveri KD, Deray G, et al. Renal effects of BRAF inhibitors: a systematic review by the Cancer and the Kidney International Network. *Clin Kidney J* 2016;9(2):245-251.
68. Wanchoo R, Jhaveri KD, Deray G, et al. Renal effects of BRAF inhibitors: a systematic review by the Cancer and the Kidney International Network. *Clin Kidney J* 2016;9(2):245-251.
69. Hoffmann-La Roche Limited. ZELBORAF® product monograph. Mississauga, Ontario; 11 July 2017.
70. Genentech USA Inc. ZELBORAF® prescribing information. South San Francisco, CA, USA; November 2014.
71. Lexi-Drugs® (database on the Internet). DAUNOrubicin (Conventional). Lexi-Comp Inc., 15 August 2014. Available at: <http://online.lexi.com>. Accessed 20 August 2014.
72. Health Canada. MedEffect® e-Notice - ZELBORAF® (vemurafenib): risk of radiation sensitization or radiation recall reaction -Hoffmann-La Roche Limited. 22 December 2015. Available at: <http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/>.
73. Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. MEKINIST® product monograph. Dorval, Quebec; 14 December 2016.
74. Hoffman-La Roche Ltd. COTELLIC® product monograph. Mississauga, Ontario; 22 February 2016.
75. Pfizer Canada ULC. MEKTOVI® product monograph. Kirkland, Quebec; March 2, 2021.
76. Xu T, Sun d, Chen Y, Ouyang L. Targeting mTOR for fighting diseases: A revisited review of mTOR inhibitors. *Eur J Med Chem*. 2020; 199:112391.
77. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:1929-40.
78. Reproduced from: Alpelisib tablets. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/212526Orig1s004lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/212526Orig1s004lbl.pdf) (Accessed on July 23, 2021).
79. McEvoy GK, editor. AHFS 2008 Drug Information. Bethesda, Maryland: American Society of Health-System Pharmacists, Inc. p.1226-1228.
80. Pilotte AP, Hohos MB, Polson KMO, et al. Managing stomatitis in patients treated with mammalian target of rapamycin inhibitors. *Clin J Oncol Nurs* 2011;15(5):E83-E89.
81. Rugo HS, Seneviratne L, Beck JT, et al. Prevention of everolimus-related stomatitis in women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer using dexamethasone mouthwash (SWIISH): a single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* ;18(4):654-662.



82. Epstein EH. Basal cell carcinomas: attack of the hedgehog. *Nat Rev Cancer* 2008; 8:743.
83. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol* 2013; 169:1071.
84. James E. Frampton, Nicole BS. Vismodegib: A Review in Advanced Basal Cell Carcinoma. *Adis Drug Evaluation* 2018 Jul;78(11):1145-1156.
85. R. Dummer, A. Guminski, R. Gutzmer, et al. Long-term efficacy and safety of sonidegib in patients with locally advanced and metastatic basal cell carcinoma: 42-month analysis of the phase II randomized, double-blind BOLT study. *Br. J. Dermatol.* 2020; 182:1322-1323.
86. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020;31:1623.
87. Dickson MA, Schwartz GK, Keohan ML, D'Angelo SP, Gounder MM, Chi P, Antonescu CR, Landa J, Qin LX, Crago AM, Singer S, Koff A, Tap WD. Progression-Free Survival Among Patients With Well-Differentiated or Dedifferentiated Liposarcoma Treated With CDK4 Inhibitor Palbociclib: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2016 Jul 1;2(7):937-40. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.0264.
88. Dhillon S. Palbociclib: first global approval. *Drugs* 2015;75(5):543-551.
89. Pfizer Canada Inc. IBRANCE® product monograph. Kirkland, Que-bec; 19 May 2017.
90. Spring LM, Zangardi ML, Moy B, et al. Clinical management of potential toxicities and drug interactions related to cyclindependent kinase 4/6 inhibitors in breast cancer: practical considerations and recommendations. *The Oncologist* 2017;22(9):1039-1048.
91. Eli Lilly Canada Inc. VERZENIO® product monograph. Toronto, Ontario; 4 April 2019.
92. FDA Medwatch. Ibrance (palbociclib), Kisqali (ribociclib), and Verzenio (abemaciclib): Drug safety communication - due to rare but severe lung inflammation. FDA US Food and Drug Administration, 13 September 2019. Available at: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm>. Accessed 27 January 2020.
93. Lheureux S, Braunstein M, Oza AM. Epithelial ovarian cancer: Evolution of management in the era of precision medicine. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(4):280-304.
94. Faraoni I, Graziani G. Role of BRCA mutations in cancer treatment with Poly(ADP-ribose) Polymerase (PARP) inhibitors. *Cancers (Basel).* 2018;10(12).

95. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Onc* 2015;33(3):244-251
96. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390(10106):1949-61.
97. GlaxoSmithKline Inc. ZEPJULA® product monograph. Mississauga, Ontario; 2 October 2020.
98. Madariaga A, Bowering V, Ahrari S, Oza AM, Lheureux S. Manage wisely: poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor (PARPi) treatment and adverse events. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30(7):903-15.
99. Gunderson CC, Matulonis U, Moore KN. Management of the toxicities of common targeted therapeutics for gynecologic cancers. *Gynecol Oncol*. 2018;148(3):591-600.
100. Schoffelen R, Lankheet AG, van Herpen CML, van der Hoeven JJM, Desar IME, Kramers C. Drug-drug interactions with aprepitant in antiemetic prophylaxis for chemotherapy. *Neth J Med*. 2018;76(3):109-14.
101. Lenz HJ. Anti-EGFR mechanism of action: anti-tumor effect and underlying cause of adverse events. *Oncol (Williston Park)*. 2006;20:5-13.
102. Amgen Canada. VECTIBIX® product monograph. Mississauga, Ontario; 5 March 2009.
103. Melosky B, Burkes R, Rayson D, et al. Management of skin rash during EGFR-targeted monoclonal antibody treatment for gastrointestinal malignancies: Canadian recommendations. *Curr Oncol* 2009;16(1):16-26.
104. Segal S, Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncol*. September 1, 2005;16(9):1425-1433.
105. ImClone Systems Incorporated and Bristol-Myers Squibb Company. ERBITUX® product monograph. Branchburg, NJ, USA; March 2009.
106. Ewer MS, Voelkelt MT, Durand J, et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol* 2005;23(31):7820-7826.
107. Hoffman-La Roche Limited. HERCEPTIN® product monograph. Mississauga, Ontario; 16 November. 2012.
108. Mackey JR, Clemons M, Cote MA, et al. Cardiac management during adjuvant trastuzumab therapy: recommendations of the Canadian trastuzumab working group. *Curr Oncol* 2008;15(1):24-35.
109. Hoffmann-La Roche Limited. PERJETA® product monograph. Mississauga, Ontario; April 12, 2013.

110. Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, Dvorak AM. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *Am J Pathol.* 1995;146:1029.
111. Grothey A, Galanis E. Targeting angiogenesis: progress with anti-VEGF treatment with large molecules. *Nat Rev Clin Oncol.* 2009; 6:507.
112. Basow DS editor. Bevacizumab. (accessed 18 April 2011). UpToDate 19.1 ed. Waltham, Massachusetts: UpToDate®; 2011.
113. Lexi-Drugs® (database on the Internet). Aflibercept (ziv-aflibercept) (systemic). Lexi-Comp Inc., July 2022. Available at: <http://online.lexi.com>. Accessed July 2022.
114. Eli Lilly Canada Inc. CYRAMZA® product monograph. Toronto, Ontario; 16 July 2015. 191. Eli Lilly and Company. CYRAMZA® product monograph. Indianapolis, Indiana, USA; October 2016.
115. Scott AM, Wolchok JD, Old LJ. Antibody therapy of cancer. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(4):278-87.
116. Hoffmann-La Roche Limited. KADCYLA® product monograph. Mississauga, Ontario; 11 September 2013.
117. AstraZeneca Canada Inc. ENHERTU® product monograph. Mississauga, Ontario; 15 April 2021.
118. Immunomedics Inc. TRODELVY® full prescribing information. Morris Plains, New Jersey, USA; Apr, 2020.
119. Goldenberg DM, Stein R, Sharkey RM. The emergence of trophoblast cell-surface antigen 2 (TROP-2) as a novel cancer target. *Oncotarget ;* 2018;9(48):28929-29006.
120. Astellas Pharma US Inc. PADCEV® full prescribing information. Northbrook, Illinois, USA; March 2021.
121. GenPharm Inc. Tamoxifen Product Monograph. Etobicoke, Ontario; 18 August 2003.
122. Hui A, Zhang W, Chen W, et al. Agents with selective estrogen receptor (ER) modulator activity induce apoptosis in vitro and in vivo in ER-negative glioma cells. *Cancer Res* December 15, 2004;64(24):9115-9123.
123. Mom CH, Buijs C, Willemse PHB, et al. Hot flushes in breast cancer patients. *Critical Reviews in OncologyHematology* 2006;57(1):63-77.
124. McEvoy GK, editor. AHFS 2006 Drug Information. Bethesda, Maryland: American Society of Health-System Pharmacists, Inc.; 2006. p. 1185-1192.
125. Bradbury BD, Lash TL, Kaye JA, et al. Tamoxifen and cataracts: a null association. *Breast Cancer Res Treat* 2004;87(2):189-96.
126. BC Cancer Agency Breast Tumour Group. Cancer Management Guidelines: Breast Follow-up – Hormone Replacement Therapy After a Diagnosis of Breast Cancer. Vancouver, British Columbia: BC Cancer Agency; March 1, 2006.

127. Borges S, Desta Z, Li L, et al. Quantitative effect of CYP2D6 genotype and inhibitors on tamoxifen metabolism: implication for optimization of breast cancer treatment. *Clin Pharmacol Ther* Jul 2006;80(1):61-74.
128. Buzdar AU, Robertson JF, Eiermann W, Nabholz JM. An overview of the pharmacology and pharmacokinetics of the newer generation aromatase inhibitors anastrozole, letrozole, and exemestane. *Cancer*. 2002;95(9):2006-2016. doi:10.1002/cncr.10908 [PubMed 12404296]
129. Bajetta E, Zilembo N, Dowsett M, et al. Double-blind, randomised, multicentre endocrine trial comparing two letrozole doses, in postmenopausal breast cancer patients. *European Journal of Cancer* 1999;35(2):208-13.
130. Kamaraju S, Shi Y, Smith E, Nattinger AB, Laud P, Neuner J. Are aromatase inhibitors associated with higher myocardial infarction risk in breast cancer patients? A Medicare population-based study. *Clin Cardiol*. 2019;42(1):93-100. doi:10.1002/clc.23114 [PubMed 30443921]
131. Lombard JM, Zdenkowski N, Wells K, et al. Aromatase inhibitor induced musculoskeletal syndrome: a significant problem with limited treatment options. *Support Care Cancer*. 2016;24(5):2139-2146. doi:10.1007/s00520-015-3001-5 [PubMed 26556210]
132. Gershanovich M, Chaudri HA, Campos D, et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor: randomised trial comparing 2.5 mg daily, 0.5 mg daily and aminoglutethimide in postmenopausal women with advanced breast cancer. Letrozole International Trial Group (AR/BC3). *Annals of Oncology* 1998;9(6):639-45.
133. BC Cancer Agency Breast Tumour Group. Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer. Vancouver, BC Cancer Agency 2000;5 May 2000.
134. Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, et al. Results of the ATAC (arimidex, tamoxifen, alone or in combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *The Lancet*. 2005;365(9453):60-2.
135. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004;350(11):1081-92.
136. Blackburn SA, Parks RM, Cheung K. Fulvestrant for the treatment of advanced breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2018;18(7):619-628.
137. McLeod DG. Hormonal therapy: historical perspective to future directions. *Urology*. 2003;61 (2 Suppl 1:3-7).
138. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, Luschin-Ebengreuth G, Knauer M, Moik M, et al. Zolendronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozol plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12. *Ann Oncol*. 2014;26(2):313-20.

139. Spitz A, Young JM, Larsen L, Mattia-Goldberg C, Donnelly J, Chwalisz K. Efficacy and safety of leuprolide acetate 6-month depot for suppression of testosterone in patients with prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2012;15(1):93-9.
140. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, et al. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005;352(2):154-64.
141. Clarysse A. Hormone-induced Tumor Flare. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1984;21(5):545-547.
142. Thompson I. Flare Associated with LHRH-Agonist Therapy. *Rev Urol* 2001;3(Suppl 3):S10-S14.
143. Koda-Kimble MA, Young LY, editors. *Applied Therapeutics*. 7th ed. Baltimore, Maryland: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 43.2-43.4.
144. Health Canada. MedEffect® e-Notice - GnRH agonists: Heart-related Risk in Men Treated for Prostate Cancer. 8 September 2011. Available at: <http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/>.
145. Irani J, Salomon L, Oba R, Bouchard P, Mottet N. Efficacy of venlafaxine, medroxyprogesterone acetate, and cyproterone acetate for the treatment of vasomotor hot flushes in men taking gonadotropin-releasing hormone analogues for prostate cancer: a double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:147-54.
146. Apotex Inc. APO-FLUTAMIDE® product monograph. Weston, Ontario; 28 October 2002.
147. AstraZeneca Canada Inc. CASODEX® product monograph. Missis-sauga, Ontario; 13 July 2017.
148. Astellas Pharma Canada Inc. XTANDI® product monograph. Markham, Ontario; 28 May 2013.
149. AHFS Drug Information® - Lexicomp Online (database on the In-ternet). Darolutamide. Wolters Kluwer Clinical Drug Information Inc., 11 June 2020. Available at: <http://online.lexi.com>. Accessed 1 September 2020.
150. Lexi-Drugs® (database on the Internet). Apalutamide. Lexi-Comp Inc., 10 December 20018. Available at: <http://online.lexi.com>. Accessed 18 December 2018.
151. Janssen Inc. ERLEADA® product monograph. Toronto, Ontario; 3 July 2018.
152. Sanofi-aventis Canada Inc. ANANDRON® product monograph Laval, Quebec; 1 May 2006.
153. Janssen Inc. ZYTIGA® product monograph. Toronto, Ontario; 26 July 2011.
154. Del Re M, Fogli S, Derosa L, Massari F, De Souza P, Crucitta S, et al. The role of drug-drug interactions in prostate cancer treatment: Focus on abiraterone acetate/prednisone and enzalutamide. *Cancer Treat Rev.* 2017;55:71-82.





## Radyoterapinin Yan Etki Yönetimi

**Doç. Dr. Eda Erdiş**

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi A.D.,

ORCID ID: 0000-0003-3003-6643

### ÖZET

*Kanser, dünya çapında önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. Kanser hastaları önceki verilere kıyasla daha uzun yaşamakta ve kanserle yaşayan nüfus giderek artmaktadır. Tüm kanser hastalarının %50'den fazlasının hastalıklarının seyri boyunca radyoterapi (RT) aldığı tahmin edilmektedir. RT; küratif, adjuvan ve palyatif olarak uygulanmaktadır. Tüm tedavilerin ortak hedefi tümöre maksimum radyasyon dozu verirken çevredeki normal dokuları korumaktır. RT sonrası sağlıklı dokuların radyasyona maruz kalması nedeniyle normal dokularda fonksiyon kaybı görülebilir. Bu duruma yan etki ya da toksisite denilmektedir. Yan etkiler görülme zamanına göre akut (RT başlangıcı-90 gün), subakut (tedavi sonrası 6 hafta- 6 ay) ve geç (tedavi sonrası 6 ay- yıllar) olmak üzere üçe ayrılmaktadır.*

*Radyasyon toksisitesi tedavi sürecini olumsuz etkileyebilmekte hatta tedavinin sonlandırılması, ara verilmesi veya doz azaltılması ihtiyacını doğurabilmektedir. Tedavi sürecinin planlandığı gibi yürütülebilmesi açısından RT yan etkilerinin iyi değerlendirilmesi, aktif önlemlerin alınması gerekmektedir.*

**Anahtar Kelimeler:** Radyoterapi, Akut Yan Etki, Geç Yan Etki, Toksikite Yönetimi

### ABSTRACT

*Cancer is one of the leading causes of death worldwide. Cancer patients now live longer than previous data, and the population living with cancer is increasing. It is estimated that more than 50% of all cancer patients receive radiotherapy (RT) during the course of their disease. RT is applied to be curative, adjuvant and palliative. The common goal of all treatments is to protect the surrounding normal tissues while giving the tumor the maximum radiation dose. After RT, loss of function can be seen in normal tissues due to radiation exposure to healthy tissue. Side effects are divided into three according to the time of occurrence: acute (acute side effects; onset of RT-*

90 days), subacute (6 weeks-6 months after treatment) and late (6 months-years after treatment).

Radiation toxicity may adversely affects the treatment process and may even lead to the need for termination, interruption or dose reduction of the treatment. In order to carry out the treatment process as planned, it is necessary to evaluate the side effects of radiation well and to take active measures.

**Keywords:** Radiotherapy, Acute Side Effects, Late Side Effects, Management of Toxicities

## Radyoterapinin Akut, Subakut ve Geç Yan Etkileri Yönetimi

### 1. Cilt Toksisitesi Ve Yan Etki Yönetimi

#### 1.1. Akut Radyasyon Dermatiti Yan Etki Yönetimi

Radyoterapinin en yaygın yan etkilerinden biridir. RT hastalarının yaklaşık %90-95'i ışınlanan bölgede cilt reaksiyonu yaşamaktadır. RT, ciltte doğrudan hasar ve inflamatuvar hücre akışına neden olmaktadır. İlk fraksiyon sonrası, epidermal bazal ve endotel hücrelerinde ve vasküler bileşenlerde hücrel hasar meydana gelmektedir. Her fraksiyondan sonra epidermis ve dermiste inflamatuvar yanıt gelişmektedir (1). İlk hücrel hasar, kısa ömürlü serbest radikal üretimi ve DNA çift sarmal kırılmalarından kaynaklanmaktadır (2). Serbest radikal üretimi nedeniyle, inflamatuvar sitokin kaskadı indüklenmekte, bu sitokinler, endotel hücrelerine etki etmektedir (3). İnflamatuvar yanıtta, histamin benzeri maddelerin salınımı, kılcal damarların geçirgenlik artışı ve ödem oluşabilmektedir. Epitel hücrelerinde oluşan hasar, sebum salgısının azalmasına ve kuru deskuamasyona yol açmaktadır. Bazal hücrelere verilen hasar daha şiddetli ise epidermal nekroz, fibrinöz eksüdatlar ve yaş deskuamasyon meydana gelmektedir. Daha yüksek radyasyon dozları, deri nekrozu veya tam kat dermis ülserasyonu geliştirebilmektedir (4,5). Radyasyon dermatitinin şiddeti, advers etkiler için ortak terminoloji kriterleri (NCI-CTCAE), radyoterapi onkoloji grubu (RTOG) toksisite skorlama sistemi ve Radyasyona Bağlı Cilt Reaksiyonu Değerlendirme Ölçeği (RISRAS) gibi çeşitli ölçeklerle derecelendirilmektedir (Tablo 1).

**Tablo 1.** Advers etkiler için ortak terminoloji kriterleri (CTCAE v 5.0) (6).

Grade 1	Suluk eritem veya kuru deskuamasyon
Grade 2	Orta dereceli eritem; düzensiz yaş deskuamasyon, çoğunlukla cilt kıvrımlarıyla sınırlıdır; orta derecede ödem
Grade 3	Cilt kıvrımları dışındaki bölgelerde de yaş deskuamasyon, küçük travma veya aşınmaya bağlı kanama
Grade 4	Hayatı tehdit eden sonuçlar; deri nekrozu ve tam kalınlıkta dermisin ülserasyonu; ilgili bölgeden spontan kanama; deri grefti endikasyonu



Genel cilt bakımı, semptomları önlemek için yeterli olmaktadır. Hastalar, eritemli cilt için sabun (pH-nötr maddeler) veya normal tuzlu su ile cildi nazikçe yıkama konusunda eğitilir. Yıkama, bakteri yükünü ve enfeksiyon riskini azaltmaktadır. Kuru deskuamasyonda ise kokusuz, hidrofilik, lanolin içermeyen merhem veya krem ile nemlendirilmesi önerilmektedir. Topikal nemlendiriciler cilt bolusu gibi cilt dozunu artırabilmektedir. Bu nedenle RT'den kısa bir süre önce bu ürünleri uygulamaları konusunda hastalar bilgilendirilmelidir. Kaşıntı veya tahriş orta etkili topikal kortikosteroidlerle kontrol edilebilmektedir. Grade 2-3 radyasyon dermatitinde, genel cilt bakımı önlemlerine ek olarak, semptomları azaltmak için topikal steroid uygulamaları yardımcı olabilmektedir. Grade 3 radyasyon dermatitinde hastanın performans durumuna, sepsis veya şiddetli nötropeni varlığına ve radyasyon onkoloğunun kararına bağlı olarak tedaviye ara verilmektedir. Grade 4 radyodermatiti nadir görülmekte ve cerrahi müdahale (cerrahi debridman, tam kalınlıkta deri grefti veya flepleri) gerektirebilmektedir (7).

### 1.2. Geç Dönem Cilt Toksisitesi ve Yan Etki Yönetimi

Telenjektazi (kapillerlerin sayısının azalması ve dilatasyonu), fibrozis (fibroblast aktivasyonu ve bölgesel kollejen sentezinin azalması, interstisyel fibrokonnektif dokunun artışı), epidermis ve yağ bezi atrofisi, kıl folikül kaybı, melanin değişiklikleri (hipo-hiperpigmentasyonu), ülser deride oluşan RT'ye bağlı geç toksisitelere dendir (8). RT sonrası oluşan kol ödeminin fizyopatolojisinde lenfatik obstrüksiyon ve venöz akımda meydana gelen obstrüksiyonun da rolü vardır. Lenf sıvısının taşınması, lenf kanallarının fiziksel parçalanması veya sıkışmasına bağlı olarak azalmış ve kesilmiştir (9).

Fibrözis, telenjektazi ve nekroz gibi geç reaksiyonların yönetimi, semptomların rahatlatılması ve enfeksiyondan korunmayı içermektedir. Tokoferol ve pentoksifilin yararlı olabilmektedir. Ülser için hiperbarik oksijen tedavisi kullanılmaktadır. Çok ciddi tabloda greftleme gibi cerrahi yöntemler düşünülmektedir. En önemli profilaktik yaklaşım geniş alan ve büyük fraksiyon dozlarından kaçınarak nekroz riskini azaltmaktadır (8).

### 2. Saç Kaybı ve Yönetimi

Radyasyona bağlı saç dökülmesi, anagen foliküllerin radyosensitivitesinden kaynaklanmaktadır. Saç folikülleri kafa derisinin yaklaşık 3-5 mm altında bulunmaktadır (10). İlk fraksiyondan 1-3 hafta sonra saç dökülmesi başlayabilmektedir (12). Saç folikülü, tedavi bitiminden sonraki birkaç hafta içinde normal döngüsüne geri dönmekte ve sonraki 2-3 ay içinde düzelmektedir (12,13). Tedaviden sonra saçın yeniden büyümesi farklı kalınlıkta ya da

daha seyrek olabilmektedir. Radyasyona bağlı saç kaybının şiddeti, çeşitli ölçeklerle derecelendirilmektedir (Tablo 2).

**Tablo 2.** Advers etkiler için ortak terminoloji kriterleri (CTCAE) saç kaybı skorlaması (6).

Skor 1	%50'den az ve uzaktan belli olmayan, yakından bakıldığında belli olan saç dökülmesi; saç dökülmesini kapatmak için farklı bir saç stili gerekebilir ancak gizlemek için peruk gerekmez
Skor 2	Başkaları tarafından kolayca görülebilen, $\geq$ %50 normal saç dökülmesi; hasta saç dökülmesini tamamen gizlemek istiyorsa peruk veya postiş gereklidir; psikososyal etki ile ilişkili

### 3. Santral Sinir Sistemi (SSS) Yan Etkileri ve Yönetimi

RT'ye bağlı SSS toksisitesi nadir görülen, ciddi bir komplikasyon olup, mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Oligodendrositlerin veya glial progenitor hücrelerin demiyelinizasyon oluşumunda rol oynadığı gösterilmiştir (14). Oligodendrositlerin radyasyona oldukça hassas oldukları ve harabiyetlerinin radyolojik olarak demiyelinizasyonla korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (15). RT toksisitesine bağlı klinik belirtiler ortaya çıkmadan önceki latent periyotta sitokinler ve büyüme faktörlerinin hücre içi/ hücrelerarası iletişimi etkilemekte ve demiyelinizasyonu başlatabilmektedir.

#### 3.1. Beyin Akut Yan Etkileri ve Yönetimi

Akut ensefalopati tedavinin başlamasından sonra günler haftalar içinde ortaya çıkabilmekte, genellikle hafif şiddette olup, baş ağrısı, bulantı, baş dönmesi, ateş ve nörolojik belirtilerle seyretmektedir. RT'ye bağlı kan-beyin bariyerindeki bozulma ve intrakraniyal basıncın artması bu sendromun patogenezini oluşturmaktadır (16). Kortikosteroidler RT'nin akut toksisitesinde etkilidir. Oral ya da intravenöz olarak 16 mg/gün RT süresince uygulanmaktadır. Tedavi bitiminde yavaş yavaş azaltılarak kesilmektedir. Esas amaç toksisiteyi kontrol altına alan en düşük doza ulaşmaktır. Steroid hızlı bir şekilde kesildiğinde erken dönemde bulantı, kusma ve halsizlik gibi şikayetlerin başı çektiği adrenal yetmezlik belirtileri gelişmektedir. Üç haftadan kısa süreli kullanımda doz hızlıca kesilebilirken daha uzun süreli olan kullanımlarda hastalık ve yan etkiye göre değişmekle birlikte %10-20 oranında 1-4 haftada, 3 günde bir doz azaltılarak yavaşça kesilmelidir.

Subakut toksisite ise RT'nin tamamlanmasından sonraki 1-6 ay içinde görülmekte ve oligodendroglia hasarına bağlı olarak geçici demiyelinizasyonuna bağlı oluşmaktadır. Somnolans sendromu; özellikle tüm veya geniş alan beyin RT uygulanan çocuklarda izlenmektedir (17). Hastada uykuya

eğilim, sersemlik hissi, iritasyon artışı, iştah kaybı, başağrısı ve ateşle seyredilmektedir. Dikkat eksikliği ve yakın hafıza fonksiyonlarında bozukluk olup, birkaç hafta veya ayda kendiliğinden düzelmekte ancak streoidler düzelme hızlandırmaktadır (16).

### 3.2. Beyin Geç Yan Etkileri ve Yönetimi

Radyoterapiden 6 ay sonra ya da yıllar sonra da ortaya çıkabilmektedir (18). Radyonekroz ve nörokognitif disfonksiyon/lökoensefalopati, SSS'in önemli geç komplikasyonlarıdır (19). Radyasyon nekrozu; total doz, fraksiyon dozu, toplam süre, volüm, radyasyon tipi, eş zamanlı kemoterapi kullanımı ve hipertansiyon, diyabet, vasküler hastalık gibi kişiye bağlı faktörlere bağlıdır. Nekroz genellikle en yüksek dozu alan bölgede yani tümör komşuluğunda gelişmektedir. Kesin tanı için patolojik verifikasyon gerekmektedir (20). Nekroz olmaksızın radyasyona bağlı kognitif disfonksiyon ve lökoensefalopati uzun sağkalımlı hastalarda en sık görülen komplikasyondur. Nörokognitif hasarın derecesi toplam radyasyon dozu ve kullanılan fraksiyon şemasıyla ilişkili bulunmuştur (21). Hafif veya orta şiddette nörokognitif bozuklukta, ventriküler genişleme ve periventriküler hipodensiteler izlenmektedir. Klinik tablo nöropsikolojik fonksiyonlarda yavaş azalma şeklindedir. Ancak spontan iyileşme de izlenebilmektedir (22). Radyoterapi sonrası temporal lob nekrozu olanlarda nöropsikolojik fonksiyonlarda belirgin azalma saptanmıştır (23). Radyasyona bağlı demans, hafıza kaybı, dikkat eksikliği, emosyonel labilite ve RT'den yıllar sonra hastalarda serebrovasküler olay gözlenebilmektedir (24). Geç toksisite genellikle kalıcıdır. Radyasyon nekrozunun mümkünse eksize edilmesi önerilmektedir. Hastaların çoğu kortikosteroidlerden geçici olarak fayda görmektedir. Oral ya da intravenöz olarak 16 mg/gün RT süresince uygulanmaktadır. Tedavi bitiminde yavaş yavaş azaltılarak kesilmektedir. Radyonekrozda antikoagulan ve antiagregan ajanlar da tedavi de kullanılmıştır. Pentoksifilin, aspirin ve tiklopidin denenmiştir, ancak kesin etkinliğini gösteren kontrollü çalışmalar yoktur (25). Heparin ve varfarinle klinik düzelme rapor edilmiştir (26). Hiperbarik oksijen tedavide kullanılmaktadır (27). Radyasyona bağlı demansta efektif bir tedavi yoktur. Beyin geç toksisitesi önemli oranda mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. Bu sebeple hastaların yakın takip edilmesi önerilmektedir.

### 3.3. Beyin Sapı Yan Etkileri ve Yönetimi

Beyin sapı, beyinden kranial sinirlere ve omuriliğe giden bir kanal olup, motor, duyuşal, sıcaklık, kalp ve solunum işlevi ile bilincin düzenlenmesi ile ilgilidir. Beyin sapı heterojendir ve hangi bölgelerinin radyasyon hasarına duyarlı olduğu iyi bilinmemektedir. Kranial nöropatiler, fokal

motor/duyusal denge bozuklukları bilinen geç toksisitelere dendir. Yetişkin beyin sapı hacmi  $35 \pm 8$  mL civarındadır (28). Tüm beyin sapının, minimum geç beyin sapı toksisitesi riski, konvansiyonel fraksiyonasyonda 54 Gy ile tedavi edilebileceği kabul edilmektedir (29). Küçük hacimlerde beyin sapı daha yüksek dozları tolere edebilmektedir. Tüm beyin sapı dozu 54 Gy altında ise güvenli olarak görünmektedir. Küçük hacimli beyin sapı (1-10 ml), 55-60 Gy dozları tolere ediyor gibi görünmektedir.  $> 60$  Gy alan hacim  $< 0.9$  mL ise beyin sapı nekrozu riski düşük saptanmıştır. Risk  $>64$  Gy dozlarda belirgin şekilde artmaktadır (28-29).

### 3.4. Spinal Kord (MS) Yan Etkileri ve Yönetimi

Omurilik, periferik sinirler ve beyin arasında bilgi ileten motor ve duyuşal yollardan oluşur. Radyasyona bağlı omurilik yaralanmasında; ağrı, parestezi, duyuş bozuklukları, felç, Brown-Séguard sendromu ve bağırsak/mesane inkontinansı gözlenebilmektedir. MS'nin konvansiyonel fraksiyonasyonla 45-50 Gy'i tolere edebileceği kabul edilmektedir (30-31). Schultheiss; servikal kord miyelopatisi olasılığını 45 Gy'den sonra %0.03, 50 Gy'den sonra %0.2 ve 59.3 Gy'den sonra %5 olarak hesaplamıştır. Schultheiss, eşzamanlı kemoterapinin ve diğer faktörlerin riski artırabileceğine dikkat çekmiştir (30). Spinotalamik yola verilen dozun, L'hermitte belirtisinin (en çok boyun fleksiyonu ile elektrik çarpması benzeri duyum) ortaya çıkması için klinik olarak en önemli belirteç olduğu varsayılmıştır. Omurilikte fraksiyon başına 1.8-2 Gy arasında konvansiyonel fraksiyonasyonla, tahmini omurilik miyelopati riski 54 Gy  $< \% 1,61$  Gy'de  $< \% 10,69$  Gy içinse % 50'dir (31).

### 3.5. Optik Sinir ve Kiazma Yan Etkileri ve Yönetimi

Optik sinir ve kiazma görsel kortekste sonlanan nöral kanal işlevi görmektedir. Genel olarak tüm optik sinirlerin ve kiazmanın konvansiyonel fraksiyonasyon kullanılarak minimum geç görsel toksisite riski ile 54 Gy'ye kadar tedavi edilebileceği kabul edilmektedir (32). Radyasyona bağlı optik nöropatinin birincil sonlanım noktası, görme keskinliği ve görme alanlarının boyutu/derecesi ile tanımlanan görme bozukluğudur (33). Katarakt gelişimi, retinit ve kuru göz sendromu da görme bozukluğuna neden olabilmektedir (34). Hastaların kapsamlı bir oftalmolojik muayenesinin yapılması önem arz etmektedir.

## 4. Orbital Toksikite ve Yan Etki Yönetimi

Orbita, glob ve ekstraoküler kaslar, göz kapakları, kirpikler, gözyaşı bezi ve gözyaşı kanalı ile bağ dokularını içermektedir. Lens, iris, konjunktiva, sklera, retina, siliyer cisim, kornea ve optik sinirin radyosensitivitesi farklı

dır. Optik sinir gibi yapılar geç yanıt verirken, konjonktiva ve göz kapakları akut yanıt veren dokulardandır. RT'ye bağlı akut yan etkilerde, göz iltihabı, kalıcı kuru göz ve görme keskinliğinde bozulma gibi uzun vadeli sorunları önlemek için hemen müdahale etmek gerekmektedir. Derhal göz hastalıkları kliniği ile iletişime geçilmeli ve medikal tedavi düzenlenmelidir. Orbital RT'nin akut yan etkilerinin çoğu hafif şiddettedir ve genellikle tedaviye ara verilmesine gerek yoktur (35). Bu akut yan etkiler (örneğin, göz kuruluğu, konjonktivit, geçici periorbital eritem ve ödem) radyoterapi alanın hacmine bağlı olarak hastaların %30-50'sinde bildirilmiştir (36). Hayvan çalışmalarında, orbita RT'sinin azalan sıklıkta akut yan etkileri; konjonktivit, blefarit, keratokonjonktivit sikka, keratit ve ülseratif keratitdir. Tedavide steroidli oftalmik merhem önerilmektedir (35,36). Ağrı, kornea hasarında yaygındır ve oral nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, asetaminofen veya narkotik analjezikler ile hafifletilmektedir. Görme kaybı, kornea infiltrasyonu veya ülseri, görmede kötüleşme veya iyileşme olmaması durumunda oftalmolojik konsültasyon düşünülmelidir.

## 5. Kulak Toksisitesi ve Yan Etki Yönetimi

### 5.1. Akut Kulak Toksisitesi ve Yan Etki Yönetimi

Akut kulak komplikasyonları dış, orta ve iç kulak toksisitelerini içermektedir. Akut dış kulak komplikasyonları, RT ile tedavi edilen baş ve boyun kanserli hastaların yaklaşık %28'inde meydana gelen eksternal otitis/ preauriküler bölge/aurikula ve dış işitme kanalını içeren cilt reaksiyonlarını içermektedir (37). Mastoidit, östaki disfonksiyonu, sonuçta ortaya çıkan orta kulak iltihabı ve geçici iletim tipi işitme kaybını içeren akut orta kulak komplikasyonları, RT sırasında veya sonrasında baş ve boyun kanseri hastalarının % 40-45'inde görülmektedir (38). Akut iç kulak komplikasyonları; sensörinöral işitme kaybı (SNHL) ve kulak çınlaması yer alır. SNHL, RT ile tedavi edilen baş ve boyun tümörlü hastaların %50'ye varan kısmında, tedaviden sonra erken dönemde ortaya çıkabilmektedir (39). Dış kulakta radyasyonun cilt etkileri gözlenmektedir. Radyasyona bağlı orta kulak iltihabının mekanizması, radyasyonu takiben mukozanın şişmesi ve ardından östaki tıkanmasından kaynaklanmaktadır. Östaki tıkanması, orta kulaktan havanın emilmesiyle sonuçlanır, negatif basınç ve timpanik retraksiyon ile iletim tipi işitme kaybı oluşmaktadır. Orta kulak boşluğundaki negatif basıncın daha da azalmasıyla birlikte sıvı transüstasyonu ile seröz otitis media gözlenmektedir (39). İç kulaktaki stria vaskülaris endolenf üretimi ve emiliminden sorumludur. Radyasyona maruz kaldıktan sonra stria vaskülaris hasarı endolenfatik hastalığa yol açar. Hidrops ve geçici olarak artan intralabirent basıncı, kulakta dolgunluk, işitme kaybı, kulak çınlaması ve baş dönmesine

neden olabilmektedir (37-39). İşitme kaybı iletim tipi, sensörinöral veya mikst tipte olabilir. RT sırasında erken dönem işitme kaybı, genellikle östaki disfonksiyonu ve RT'ye bağlı orta kulak iltihabı nedeniyle iletim tipidir. SNHL insidansı zamanla artar ve sensörinöral veya mikst tip işitme kaybı, RT sonunda veya tamamlanmasından kısa bir süre sonra meydana gelebilmektedir. Akut otitis media genellikle radyasyon tedavisinden birkaç hafta sonra ortaya çıkmaktadır. Genellikle geçicidir ve tedavinin tamamlanmasından birkaç hafta sonra düzelmektedir (39). SNHL, tedavinin sonuna yakın veya tamamlanmasından sonra ortaya çıkabilmektedir. SNHL geçici veya kalıcı olabilmektedir. Geçici SNHL 6-12 ay içinde iyileşmektedir. Temporal kemiğin bir kısmı veya herhangi bir kulak bölgesi RT alanına dahil olacaksa, tedavi öncesi odyometrik değerlendirme (odyometri, otoakustik emisyon odyometri, timpanometri) yapılmalıdır (40). Hastalar, tedavinin bitiminden sonra değerlendirilmeli ve hasta semptomlarına göre odyometrik değerlendirme tekrarlanmalıdır. Tüm hastalar işitsel hijyenin sağlanması konusunda bilgilendirilmelidir. Eksternal otit, radyasyon tedavisi sırasında yaygın olarak ortaya çıkan ve tedavinin tamamlanmasından sonra düzelen radyasyona maruz kalmaya karşı bir cilt reaksiyonudur (38-39). Kortikosteroidler (betametazon veya deksametazon otik solüsyonları) iltihabı azaltmakta ve kulak ağrısını hafifletmektedir. Otitis media genellikle semptomatik olarak analjezikler ve antipiretiklerle tedavi edilmektedir. Uzun süreli radyasyona bağlı sekretuar otitis mediada (3-6 ay) orta kulak ventilasyon tüpünün yerleştirilmesi gerekebilmektedir (41).

## 5. 2. Geç İşitme Toksisitesi ve Yan Etki Yönetimi

Koklea ve akustik sinir, radyasyon hasarına ve buna bağlı sensörinöral işitme (SNHL) kaybına duyarlı olan temel işitsel yapılarıdır. Bunlar küçük yapılarıdır, bu nedenle doz-hacim ölçümleri daha az belirlenebilmektedir. İşitme sisteminin doza bağımlı diğer hassas bölümleri, dış kulak yolu, kulak zarı, kemikçikler ve östaki borusudur (42-43). Honore ve ark. baş ve boyun kanseri sebebiyle RT alan 20 hastada ortalama kohlear dozlarını incelemiştir. 4 kHz'de bir doz-yanıt ilişkisi gözlemiş, ancak diğer frekanslarda gözleyememişlerdir (43). Chen ve ark. (1,6-2,3Gy/fr +eşzamanlı/adjuvan KT) koklea tarafından alınan ortalama doz 48 Gy'yi aştığında, tüm frekanslarda (0,5-4 kHz) işitme kaybında önemli bir artış tespit etmişlerdir (42). Van der Putten ve ark. (1.8 - 3.0 Gy/fr) çalışmalarında baş boyun RT sonrası, koklea ortalama dozu >50 Gy olduğunda; 0.25- 12 kHz arasında üç veya daha fazla frekansta >15 dB fark olarak tanımlanan SNHL tespit etmişlerdir (44). Kondziolka ve Lunsford çalışmalarında ise doz 16-20 Gy'den, 12-14 Gy'ye düşürüldüğünde işitme koruma oranlarının önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir

(45,46). SNHL riskini en aza indirmek için kohleaya verilen Dmean  $\leq$  45 Gy (veya 35 Gy) ile sınırlandırılması gerekmektedir (47). Hipofraksiyone rejimler için veriler oldukça sınırlı olsa da 3x7 Gy, 5x5 Gy veya 10x3 Gy verilen toplam 21 - 30 Gy dozun, kabul edilebilir bir işitme koruması sağlayacağı düşünülmektedir (48,49).

## 6. Oral Mukozit ve Yan Etki Yönetimi

Oral mukozit, dehidratasyon, malnütrisyon ve düşük yaşam kalitesi skorlarıyla sonuçlanabilecek belirgin ağrı, tat alma bozukluğu ve odinofajiyelerle karakterizedir. Oral mukozit RT toleransını azaltabilmekte, tedavi sonuçlarını etkileyebilmektedir. Radyasyona bağlı oral mukozit basit bir epitelyal süreç değildir. RT, bazal epitelyumun hızla bölünen hücrelerine doğrudan zarar vermektedir (50). Ayrıca epitel, endotel, makrofaj ve mezenkimal hücrelerde nükleer faktör-KB gibi bir dizi transkripsiyon faktörünü aktive etmekte, daha fazla doku hasarına yol açan oksidatif stres ve reaktif oksijen türleri (ROS) üretmektedir. Ayrıca TNF-a, IL-1 ve IL-6 üretimini artıran ve daha fazla doku hasarıyla sonuçlanan moleküler yolları aktive etmektedir. Bu aşamaya kadar mukozanın klinik görünümü normaldir ve sadece akut vasküler cevaba bağlı mukozanın incilmesi ve ödem, mukozitin erken semptomlarına (hafif eritem ve yanma hissi) neden olabilmektedir. Ancak RT devam ettikçe, mukoza yüzeyinden hücre kaybının devam etmesiyle birlikte bazal epitel kök hücrelerinin daha fazla yaralanmasına neden olarak mukoza zarının hücre popülasyonu azalmaktadır. Atrofik değişiklikler ve mukoza yıkımı meydana gelmekte ve hastalarda şiddetli mukozit semptomları görülmektedir (50,51). Mukozitin ülseratif fazına önemli inflamatuvar süreçler eşlik etmektedir. Ülseratif mukozitin hasarlı epiteli bakteriyel kolonizasyona duyarlıdır. Çoğunlukla gram-negatif bakterileri içeren karışık bir mikrobiyal flora ile kolonizasyonu hasarlı mukozaya nüfuz eder ve proinflamatuvar sitokin salınımını uyararak mukozit ve doku hasarının şiddetini artırır (50). Mukozal eritem tedaviden sonraki 1-2 hafta içinde ortaya çıkmaktadır (51). Tedavinin 4. ve 5. haftasında zirveye ulaşmaktadır. Topikal analjezikler arasında %2'lik visköz lidokain ve benzokain, difenhidramin, kaolin, magnezyum veya sukralfat bulunan ağız gargaraları gerekli oldukça güvenle kullanılabilir. Ağız mukozasında opioid reseptörlerinin bulunduğu düşünülerek, topikal morfin tedavisi değerlendirilmiş ve ağızdaki ağrının azaltılmasında etkili olduğu gösterilmiştir. Kandidiazis gelişimi olan hastaların nistatin veya klotrimazol gibi topikal ajanlarla tedavi edilmesi önerilmektedir. Orta/şiddetli kandidiyazisi veya tekrarlayan hastalığı olan hastalar ise flukonazol ve itrakonazol gibi daha güçlü sistemik ajanlarla tedavi edilmektedir (52).

### 7. Kserostomi ve Yan Etki Yönetimi

Ağız kuruluğu (kserostomi), tükürük bezlerinin yüksek radyosensitivitesi nedeniyle baş boyun kanserlerinde RT'nin en sık görülen komplikasyonlarından biridir. Kserostomi, çığneme, yeme, tatma, yutma, diş çürümesi ve konuşmayı etkilemektedir. Kserostomi kanser hastalarında yaşam kalitesi üzerine olumsuz bir etkiye sahiptir. Tükürük bezlerinin seröz asiner hücreleri iyi diferansiyedir ve yavaş mitotik hız ve döngüye sahiptirler. Ancak radyasyona akut yanıt veren dokular gibi davranırlar apoptotik ölüm gözlenmektedir (53). Tükürük bezlerinin müköz asiner hücreleri seröz asiner hücrelere göre daha düşük radyosensitiviteye sahiptir ve işlevlerini bir süre sonra daha koruma eğilimi göstermektedirler (54). Parotis bezleri diğer tükürük bezlerine göre daha fazla fonksiyon kaybederek sulu tükürükte azalmaya ve yapışkan mukus birikimine neden olmaktadır. Bununla birlikte, parotis ve submandibular/sublingual tükürük bezleri arasındaki radyosensitivite farkı tartışmalıdır (55). RT'nin ilk günlerinde tükürük üretiminin azaldığı bulunmuştur. Tükürük üreten hücrelerin membran hasarı erken hiposalivasyondan sorumludur.

Tükürük, çoğunlukla sudan (%99) ve az miktarda sıvıdan oluşan karmaşık bir sıvıdır: Enzimler, hormonlar, antikorlar, antimikrobiyal bileşenler ve büyüme faktörleri gibi çeşitli organik ve organik olmayan maddeler. RT sırasında artan viskozite, azalan şeffaflık, sarı/kahverengi renk değişikliği, glikoprotein üretiminde azalma (örneğin, immünooglobulin A), tükürük pH'ında azalma (6,8 ve 7,0'dan 5,5'e), değişen tükürük elektrolit seviyeleri (artışlar) dahil olmak üzere tükürük kalitesi ve mikrobiyal popülasyonlarda değişiklikler olmaktadır. RT'nin 1-2. haftasında, tükürük akışında %50-60'lık bir azalma meydana gelir ve hasta hafif - orta derecede ağız kuruluğu yaşamaya başlayabilir; tedavi süresince giderek kötüleşebilir. 7 haftalık RT sonrasında, tükürük akışı yaklaşık %20'ye düşer. 60 Gy'nin altındaki dozlarda tükürük bezlerindeki değişiklikler, ödem ve inflamasyon dahil olmak üzere geri dönüşümlüdür. 60 Gy'in üstü dozlarda fibrozis ve glandüler dejenerasyon gibi kalıcı değişiklikler olabilir (56). Ağız kuruluğunun şiddetini ölçmek için, Tablo 3 değerlendirme aracı olarak kullanılmaktadır.

**Tablo 3.** RTOG/EORTC (Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu) (6).

Skor 0	Değişiklik yok
Skor 1	Hafif ağız kuruluğu/akıcı olmayan tükürük/ metalik tat gibi hafif tat değişikliği/ yemekle birlikte artan sıvı kullanımı temel beslenme değişikliği yok
Skor 2	Orta ila tam kuruluk/kalın, yapışkan tükürük/tat almada belirgin değişiklik
Skor 3	-
Skor 4	Akut tükürük bezi nekrozu



RT'ye bağlı ağız kuruluşunu önleyici bazı yaklaşımlar vardır; Mevcut veriler, amifostin'in kserostomi insidansını azalttığını göstermektedir. Organik bir tiyofosfat olan amifostin, uygulamadan sonra dokularda alkalın fosfataz tarafından defosforile edilir ve aktif forma dönüşür. Bu aktif form hücrelere girer ve bir çöpçü görevi görür. Düşük alkalın fosfataz seviyeleri ve tümör pH'ı nedeniyle tümör hücrelerinde amifostin konsantrasyonları normal dokudan daha düşüktür ve bu nedenle normal doku koruması sağlanmaktadır (57). Bununla birlikte, amifostin'in tümör hücresi koruması üzerindeki etkisi, onu radyoprotektif bir ajan olarak uygulanmasını engelleyen bir endişe kaynağıdır. Brizel ve ark. faz III çalışmasında, baş ve boyun kanserli 303 hastayı, 200 mg/m<sup>2</sup> intravenöz/gün amifostin alacak şekilde randomize etmişlerdir. Amifostin'in, hastalık kontrolü veya sağkalım açısından bir fark olmaksızın, grade 2 akut kserostomi insidansını %78'den %51'e ve grade 2 kronik kserostomi insidansını %57'den %34'e düşürdüğünü bulmuşlardır (58). RT alan tükürük dokusunun hacmi, kserostomi oluşumu ile ilişkilidir. IMRT ve yeni RT teknikleri ile tükürük bezlerinin kısmen korunması mümkün hale gelebilmekte ve böylece akut ve geç kserostomi önemli ölçüde azalmaktadır (59). Parotis bezlerine verilen ortalama doz, klinik olarak mümkün olduğu kadar azaltılmalıdır. En az bir parotis bezi için ortalama doz 20 Gy'den düşük veya her iki bez için ortalama doz 25 Gy'den düşük olursa ciddi uzun süreli kserostomi önlenmektedir (60). Sağ/sol ortalama parotis dozunun, tek bir parotisin ortalama dozuna göre daha yüksek bir prediktif değere sahip olduğu öne sürülmüştür (59,60). Amifostin ile IMRT kombinasyonunun etkisi net değildir. IMRT'nin tükürüğün korunmasındaki koruyucu etkisinin, amifostin etkisinden çok daha fazla olduğu görülmektedir (60). Bir başka ajan ise pilokarpin olup, RT sonrası kserostomi için onaylanmıştır. Pilokarpin hidroklorür, tükürük bezlerini uyarabilen muskarinik-kolinerjik bir ajandır (61). Pilokarpin, parotis ve diğer majör ve minör tükürük bezlerinin ışınlanmayan kısımları dahil olmak üzere RT alanlarının dışındaki tükürük dokularının kalıntı fonksiyonunu uyarmaktadır (62). Pilokarpinin koruyucu etki mekanizması için öne sürülen hipotez RT'nin neden olduğu oksidatif hasarın dolaylı inhibisyonu ile ilgilidir. Pilokarpin, sekreatuar granüllerinde bulunan çinko, manganez ve demir gibi ağır metalleri azaltır, RT sonrası sekreatuar granüllerinde hücre içi proteolitik enzim sızın-tısında azalmaya ve ardından seröz hücre otolizinde azalmaya yol açar (62). Oral pilokarpin, bazıları tarafından kserostomi için savunulmaktadır. Pilokarpin, ekzokrin bezlerin, özellikle de tükürük bezlerinin salgılarını artırmak da dahil olmak üzere geniş bir farmakolojik etki spektrumuna sahiptir. 1993 yılında yayınlanan çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, pilokarpin klinik olarak anlamlı bir fayda sağlamıştır. Bunun-

la birlikte, etkinliği daha yakın tarihli randomize çalışmaların sonuçlarıyla sorgulanmıştır. Önerilen doz günde üç-dört kez 5 mg'dır. Optimum sonuçları elde etmek için gereken zaman aralığı 8-12 haftadır (60-62).

### 8. Tat Kaybı ve Yan Etki Yönetimi

Tat duyarlılığında azalma (hipojezi), tat duyusunun yokluğu (ageusia) veya normal tadın bozulması (disguzi), baş ve boyun RT alan hastalarda iyi bilinen yan etkilerdir, hastaların çoğunda bildirilmiştir (63). Oral kavitede, esas olarak dilin dorsumunda sirkumvallat, fungiform ve foliat papillalarda, damak, dudaklar, yanaklar, farinks, epiglot, gırtlak ve özofagusun üst kısmında tat tomurcukları bulunur (64). Tat tomurcuğu, tat alıcı hücreler, destek hücreler ve bazal hücreden oluşan soğan şeklinde bir epitelyal yapıdır (64). Her bir tat tomurcuğu, tat gözenek adı verilen küçük bir açıklık yoluyla epitel yüzeyine açılır (64). Tat reseptör hücreleri, tat hücrelerinin apikal bölgesinden (dış uç) iç tat gözeneklerinin altındaki kısa mikrovilluslara sahiptir. Tat alıcı hücreler, iç uçlarındaki afferent duyu nöronları ile temas eder. RT sırasında tat kaybıyla ilgili mekanizmalar karmaşıktır. Tat hücresi mikrovillusları veya zar yaralanmaları nedeniyle RT'yi takiben tat tomurcuklarının fonksiyonel kaybı meydana gelir. Membran hasarı, sinaptik temasların kesilmesine, sinirin tat tomurcuğu trofik fonksiyonunun bozulmasına ve tat tomurcuğu atrofisine neden olur. Tat tomurcuklarının fonksiyonel kaybı, hücre kaybından önce gelir (65). RT'nin doğrudan mukozal ve epitelyal hücre hasarı, yüzey epitelinin pul pul dökülmesine neden olur. Epitel kalınlığı artar, tat gözenekleri kapanır ve tat gözeneklerinin toplam alanı da azalır (65). Radyasyona bağlı tat kaybının şiddeti, Tablo 4'de derecelendirilmektedir (Tablo 4).

**Tablo 4.** CTCAE V5.03 (Advers etkiler için ortak terminoloji kriterleri) Tat kaybı derecelendirmesi (6)

Grade 1	Tat değişiklikleri var ama diyet değişikliğine gerek yok
Grade 2	Diyetteki değişikliklerle değişen tat (oral takviyeler); zararlı veya nahış tat; tat kaybı

Çoğu durumda tat, RT sonrası 1 yıl içinde kademeli olarak normal veya normale yakın seviyelere dönmektedir. Bu geçici özelliktir, genellikle özel bir tedaviye gerek yoktur, rahatsız edici semptomlarını iyileştirmek için diyet danışmanlığı ve hasta eğitimi, kilo kaybını önleyebilmektedir. Hastalar, güçlü tada sahip yiyecekler hazırlamak ve yiyeceklerin çekici bir sunumunu oluşturmak da dahil olmak üzere tadı artırma yöntemleri hakkında bilgilendirilmelidir. Hastalar tütün ve/veya alkol kullanımından kaçınmaya teşvik edilmelidir.

### 9. Laringeal Ödem ve Yan Etki Yönetimi

Laringeal ödem, larinks tedavi alanına girdiğinde oluşur. Ses kısıklığının eşlik ettiği larinks ödemi yaygın bir akut yan etkidir (66). RT'den sonra 2 yıl içinde baş ve boyun kanserli hastaların %15-59'unda grade 2 veya daha yüksek laringeal ödem geliştiği tahmin edilmektedir (66). Larinks ince mukus salgısı ile kaplayan ve fonasyon için gerekli olan birçok karışık seröz-müsinöz tip bez bulunmaktadır. RT, laringeal bezlerde atrofik değişiklikleri indüklemekte, bu değişikliklerin miktarında ve kalitesinde değişikliklere (sekresyonlar, vokal kordların zayıf yağlanması ve müteakip ses problemleri) neden olmaktadır (67). Sigara ve alkol tüketimi şiddetli larinks ödemi riskini artıracığından, hastalar sigara ve alkol tüketimini bırakmaya teşvik edilmelidir. Tüm hastalara ses istirahati önerilir. Konservatif tedavi yöntemlerine yanıt vermeyen veya inatçı laringeal ödemli hastalarda steroid ve bazen de antibiyotik tedavisi gerekebilir. Steroidli nebül kullanımı laringel ödem azaltmaktadır. Yine oral steroid 4-8 mg/2 kez/gün kullanılabilir. Uzun süreli olan kullanımlarda hastalık ve yan etkiye göre değişmekle birlikte %10-20 oranında 1-4 haftada, 3 günde bir doz azaltılarak yavaşça kesilmelidir (66). Hava yolunun tehlikeye girmesine neden olan şiddetli laringeal ödemli hastalarda, geçici trakeostomi düşünülmelidir (67).

### 10. Radyasyon Pnömonisi ve Yan Etki Yönetimi

Radyasyon pnömonisi torasik ışınlama ile ilişkili doz sınırlayıcı anlamlı bir toksisitedir. RT ile artmış vasküler geçirgenlik sebebiyle alveolar boşlukta eksüda oluşur (68). Endotel hücreleri radyoduyarlıdır. Endotel hücre hasarını takiben kapiller permeasyon artar, fibrince zengin eksüda alveollere sızar ve gaz alışverişini bozan bir hyalinize membran oluşur. Tip II pnömositler RT ile hasar görür, alveolar boşluğa sürfaktan salgılayıcı fibroblastlar alveol duvarlarına göç eder ve alveolar septa kalınlaşır. RT sonrası ilk 24-48 saat içinde akciğer dokusunda patolojik değişiklikler meydana gelse de, bu değişiklikler hem klinik hem de radyolojik olarak saptanamaz. Radyasyon pnömonisi, 1-3 ayda başlar (68). Bazı vakalarda hiçbir semptom görülmez ve teşhis sadece görüntüleme ile konur. Olası bir radyasyon pnömonisini engellemek için; hedef dışı akciğer dozu ve ışınlanan hacim mümkün olduğunca azaltılmalıdır. Radyasyon pnömonisi olasılığını tahmin etmek için farklı doz ve hacim parametreleri (ortalama akciğer dozu, V5, V10, D15, V20 vb.) değerlendirilmiştir, ancak kesin bir doz ve hacim sınırı optimal bir sınır veya parametre olarak kabul edilmemiştir. 20 Gy'yi aşan akciğer hacmi yüzdesi (V20), 30 Gy'yi geçen akciğer hacmi yüzdesi (V30) ve ortalama akciğer dozu (MLD), çeşitli çalışmalarda değerlendirilen en öngörücü parametrelerdir. MLD 20 Gy'den az olduğunda radyasyon pnömonisi riskinin %20'den az ol-

duğu, V20 < %31 olduğunda olasılığın %8'den az olduğu ve V30 < %18 ise olasılık %6 veya daha düşük olduğu saptanmıştır (69). Bu parametreler her iki akciğer hacmine göredir; ancak, ipsilateral akciğer hacmi de dikkate alınmalıdır. Dispne, en yaygın semptomdur. Dispneye sıklıkla kuru öksürük ve subfebril ateş eşlik eder. Tanıda, RT takiben akciğer hasarını saptamada PA Akciğer grafisi ve BT duyarlıdır. BT'de RT portalında buzlu cam opasitesi ve geç fazda konsolidasyon en sık görülen bulgulardandır. Radyasyon pnömonisinin şiddeti, NCI-CTCAE, RTOG toksisite skorlama sistemi gibi çeşitli ölççeklerle derecelendirilmektedir (Tablo 5).

**Tablo 5.** CTCAE v 5.0 (Advers Etkiler İçin Ortak Terminoloji Kriterleri) Radyoterapi sonrası gelişen pnömoni derecelendirmesi (6).

Grade 1	Asemptomatik; klinik veya tanısal gözlem; müdahale yok
Grade 2	Semptomatik; tıbbi müdahale var; günlük yaşam aktiviteleri (alışveriş, yemek yapma vb) sınırlı
Grade 3	Şiddetli semptomlar; öz bakım(banyo, tuvalet, giyinmek vb) sınırlı; oksijen ihtiyacı var
Grade 4	Hayatı tehdit eden solunum sıkıntısı; trakeotomi veya entübasyon gibi acil müdahale gerektiren durumlar
Grade 5	Ölüm

Radyasyon pnömonisi tedavisi, esas olarak yatak istirahati, bronkodilatör ve oksijen desteğinden oluşur. Oral kortikosteroidler radyasyon pnömonisi tedavisinin temel dayanağı olmuştur ve çoğu zaman dramatik sonuçlar elde edilmiştir. Başlangıç dozu ve azaltma programı tanımlanmamış olmasına rağmen, klinik deneyime dayalı olarak, 1-2 hafta boyunca yaklaşık 60 mg veya 1 mg/kg prednizon dozu verilir, ardından 4-8 hafta boyunca yavaş yavaş azaltılır, çünkü bazı hastalarda daha hızlı bir azaltma programı ile oluşan bir rebound pnömonisi görülebilir. Bazı durumlarda, semptomlar ve radyografik anormallikler, tedavinin kesilmesiyle tekrarlama eğilimindedir ve hastaların daha uzun süreler için düşük doz prednizon programını sürdürmesi gerekebilmektedir (70).

## 11. Kalp Toksisitesi ve Yan Etki Yönetimi

### 11. 1. Akut Perikardit ve Yan Etki Yönetimi

Perikardit görülme insidansı RT tekniklerindeki gelişmelerle %25'ten %2'ye düşmüştür (71). Wei ve ark. kalp hacminin %40'ından fazlasının 30 Gy'den fazla radyasyon alması durumunda hastaların %73'ünde perikardiyal efüzyon öngörmüştür (72). Akut perikardit genellikle kendi kendini sınırlasa da, hastaların %10-20'sinde kronik ve/veya restriktif perikardite iler-

leyebilmektedir (71). Hastalarda genellikle plöritik göğüs ağrısı, subfebril ateş, dispne ve taşikardi görülmektedir (71-73). Fizik muayenede perikardiyal sürtünme de saptanabilmektedir (71). Perikardiyal effüzyonun şiddeti, NCI-CTCAE, RTOG toksisite skorlama sistemi gibi çeşitli ölççeklerle derecelendirilmektedir (Tablo 6).

**Tablo 6.** CTCAE (Advers etkiler için ortak terminoloji kriterleri) v 5.0 Radyoterapi sonrası gelişen perikardiyal effüzyon derecelendirmesi (6)

Grade 1	-
Grade 2	Asemptomatik küçük veya orta boyutta effüzyon
Grade 3	Fizyolojik sonuçları olan effüzyon
Grade 4	Yaşamı tehdit eden sonuçları olan, acil müdahale gerektiren effüzyon
Grade 5	Ölüm

Akut perikardite genellikle herhangi bir müdahale gerekmez. Ateş (>38°C), lökositoz, geniş perikardiyal efüzyon (eko >20 mm), kardiyak tamponand, akut travma, immün süpresif durum, yüksek troponin seviyeleri ve tekrarlayan perikardit hastaneyeye yatışı zorunlu kılmaktadır (73). Semptomatik hastaların çoğu nonstreoidlere iyi yanıt vermektedir. Kolşisin, akut perikarditli hastalarda nonstreoid tedavisine ek olarak önerilmektedir ve bazen akut perikarditli hastalarda ağrı ve nüks için yeterli olabilmektedir (73).

### 11.2. Kalp Geç Toksikitesi ve Yan Etki Yönetimi

Radyasyona bağlı geç kalp hasarı; perikardit, konjestif kalp yetmezliği, kısıtlayıcı kardiyomiyopati, kapak yetmezliği, koroner arter hastalığı, iskemi ve enfarktüstür. Sınırını BT görüntülemeye tanımlamak zor olabilir. Ayrıca kalp, solunum ve kalp döngüleri sırasında hareket eder, farklı bölgeler farklı derecelerde hareket eder. Küçük kardiyak apeks hacimlerine düşük doz maruziyet (8-20 Gy) aralığında bile, kalp hastalığı riskinde artış bildirilmiştir (74). Modeller, miyokard dozu için 52 Gy'lik bir TD50 öngörmüştür. 15 yılda %5 kardiyak mortalite riski, yaklaşık 30 Gy, V33>%60, V38>%33 veya V42>%20'lik bir miyokardiyal dozla ilişkilendirilmiştir. Kapak hastalığı insidansı >30 Gy mediastinal dozlarda ve ışınlama sırasında daha genç yaş ile ilişkilendirilmiştir. Subklinik kapak hastalığı radyasyondan 2-20 yıl sonra tespit edilmiştir; ancak klinik semptomların ortaya çıkmasının çok daha uzun sürdüğü gözlenmiştir (semptomlara kadar medyan 22 yıl) (75,76). Perikardiyal hastalık, kardiyak mortalite ve perfüzyon anormallikleri için doz ve/veya hacim bağımlılığı olduğu görülmektedir. V3 >%45 ve > 26 Gy'lik bir Dmean, daha yüksek bir perikardit riski ile ilişkili saptanmıştır. V30-V40'ın %30-35 olması 15 yılda %5 kardiyak mortalite riski ile ilişkilendirilmiştir

(75,76). Antrasiklin kemoterapisi radyoterapinin kardiyak toksisitesini şiddetlendirebilir. Lenfomalı hastalarda, yalnızca RT ile tedavi edilirse tüm kalp 30 Gy ve antrasiklin kemoterapisi alan hastalar için 15 Gy ile sınırlandırılması önerilmektedir (75,76).

## 12. Özofagus Toksisitesi ve Yan Etki Yönetimi

### 12.1. Akut Özofajit ve Yan Etki Yönetimi

Oldukça sık görülen toksisite olup iyi tolere edilmektedir. RT bazal epitel hücre tabakasını etkiler ve proliferasyon hızını sınırlar, mukozal incelme, ülserasyon ve tıkanıklık, ödem veya erozyonla sonuçlanan inflamatuvar yanıtın başlamasına neden olur. Tedavi başladıktan 2-3 hafta sonra disfaji, odinofaji ve substernal ağrı şeklinde semptomlar ortaya çıkmaktadır. RT tekniği ve özofagus dozu, özofagus toksisitesi gelişiminde önemli faktörlerdendir. Doz-hacim faktörlerinin yanında RT şeması da (örneğin, hiperfraksiyone tedavi, konvansiyonel tedaviye göre akut özofajit riskini artırmaktadır) toksisite riskini etkilemektedir (77). RT'ye ait faktörler dışında hastaya ve tedaviye bağlı faktörler de (eşzamanlı kemoterapi uygulaması) özofajit görülme oranını ve derecesini anlamlı derecede artırmaktadır. RTOG çalışmalarında, platin-bazlı kemoradyoterapi alan akciğer kanserli hastaların %34'ünde akut özofajit görüldüğü belirtilmektedir (78). Radyasyon özofajitinin şiddeti, NCI-CTCAE, RTOG toksisite skorlama sistemi gibi çeşitli ölççeklerle derecelendirilmektedir (Tablo 7).

**Tablo 7.** RTOG/CTCAE v 5.0 Advers etkiler için ortak terminoloji kriterleri Radyoterapi sonrası gelişen özofajitin derecelendirilmesi

Grade 1	Hafif disfaji ya da odinofaji/topikal anestezi ya da non-narkotik analjezikler gerekebilir/yumuşak diyet gerekebilir
Grade 2	Orta şiddette disfaji ya da odinofaji/narkotik analjezikler gerekebilir/ezmeler ya da sıvı diyet gerekebilir
Grade 3	Dehidratasyon ya da kilo kaybıyla (tedavi öncesine göre>%15) birlikte NG beslenme tüpü, iv sıvılar ya da hiperalimentasyon (+) şiddetli disfaji ya da odinofaji
Grade 4	Tam tıkanma, ülserasyon, perforasyon, fistül

Akut özofajitin tedavisi genellikle semptomlara yönelik olmaktadır. Tedavide topikal anestezi, analjezikler, antiinflamatuvarlar ve antiasitler kullanılmaktadır. Diyet modifikasyonu, kalori ve sıvı alımının idamesi için oldukça önemlidir. Mümkün olduğunca yumuşak, sulu ya da sıvı yiyecekler önerilmeli; baharatlı, acı, asitli, çok sıcak, çok soğuk ve sert yiyeceklerin tüketilmemesi gerektiği belirtilmelidir.

## 12.2 Geç Özofagus Toksikitesi ve Yan Etki Yönetimi

Akut özofagus toksisitesi, geç toksisitenin en büyük göstergesidir. 1082 KHDAK hastanın 2013 tarihli bir meta-analizinde (QUANTEC'den sonra yayınlandı), özofagus V5-V70 parametrelerini (5 Gy'lik artışlarla) analiz etti. V60, grade $\geq$ 2-3 özofajitin en önemli belirleyicisi olduğu saptandı. Daha agresif RT rejimleri (örn, hiperfraksiyasyon, eşzamanlı), eşzamanlı kemo-terapi eklenmesi, artan yaş ve diğer birkaç klinik faktör (örn, disfaji, nod tutulumu) ile daha yüksek akut özofajit oranları gözlemlenmiştir. Mevcut veriler göz önüne alındığında, özofagus için kesin doz-hacim sınırları yoktur. RTOG 0617, özofagusa verilen Dmean <34 Gy'de tutulmasını tavsiye etmiştir (79).

## 12. Radyasyona Bağlı Karaciğer Hasarı ve Yan Etki Yönetimi

Radyasyon hepatiti olarak adlandırılan radyasyona bağlı karaciğer hastalığı (RILD), radyasyon dozu, karaciğer hacmi ve temel karaciğer fonksiyonu temelinde karaciğeri ışınlanmış hastaların %6-66'sında bildirilmiştir (80). RILD'nin hafif olduğu hastalarda rutin değerlendirmede karaciğer fonksiyon testlerinde anormallikler bulunabilir, ancak ciddi vakalarda karaciğer fonksiyon bozukluğu tedavi sürecini etkileyebilir ve sonunda hastanın hayatını tehdit edebilir. RILD'nin patogenezi bilinmemektedir. Olası mekanizma; radyasyonun sinüzoidal ve vasküler endotel hücrelerine zarar verdiği ve bunun fibrin birikimine ve pıhtı oluşumuna yol açan pıhtılaşma sürecini başlattığı varsayılmıştır. Fibrin ağı, kollajen birikimi ile değiştirilir ve küçük hepatik venlerin ilerleyici fibröz obliterasyonu ile sonuçlanır (81). Karaciğere verilen mean doz ve 30-35 Gy'den fazla alan karaciğer hacmi, doğrudan RILD oluşumu ile ilişkilidir (82). RILD tipik olarak tedavinin tamamlanmasından 4-8 hafta sonra ortaya çıkar. Şiddetli vakalarda, karın çevresinde artış, karaciğer büyümesi, sağ üst kadran rahatsızlığı, asit ve sarılık gelişir. Hafif vakalar ultrason veya abdominal BT taraması ile saptanabilir (81). Serum alkalın fosfataz, aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT), bilirubin seviyelerinde minimal artış veya normal veya başlangıç değerinin üst sınırının iki katından fazla artış gözlenir. RILD tedavisi, öncelikle destek tedavisi ve sıvı retansiyonu için diüretikler, ağrı için analjezikler, asit için parasentez, koagülopatinin düzeltilmesi ve hepatik konjesyonu önlemek için steroidlerin (1 mg/kg oral steroid) kullanımını içerir (83). Çoğu hasta bu tedaviye yanıt verir ve semptomlar sonraki 1-2 ayda düzelir. Uzun süreli olan kullanımlarda hastalık ve yan etkiye göre değişmekle birlikte 4-6 haftada, haftada bir doz azaltılarak yavaşça kesilmelidir.

### 13. Barsak Toksisitesi ve Yan Etki Yönetimi

#### 14.1 Akut Radyasyon Enteriti ve Yan Etki Yönetimi

Akut alt gastrointestinal toksisite, pelvik RT uygulanan hastaların %80'inde görülmektedir (84). İnce bağırsak, kolon ve rektuma göre daha radyosensitiftir (85). Bağırsak epiteli, kript-villus birimleri içeren tek sütunlu hücre tabakasıdır. Kript-villus birimleri, RT sonrasında büyük ölçüde dejene olur ve absorpsiyon kapasitesinde azalmaya yol açar. Akut inflamasyon, lökosit göçü (çoğunlukla polimorfonükleer lökositler ve eozinofiller), artan mikrovasküler geçirgenlik, hiperemi, ödem, doku hasarına ve mukozal yıkıma neden olarak meydana gelir ve sonuçta ülserasyon gelişir (85). Hasarlı epitel, RT sırasında safra tuzlarının, yağların, karbonhidratların, proteinlerin ve B12 vitamininin emiliminin bozulmasına neden olur (84). RT sırasında ince bağırsak motilite paterni de değişir. Kramp ve ishal gibi semptomlar genellikle RT başlangıcından 1-2 hafta sonra (fraksiyone radyasyon tedavisinde 5-12 Gy) başlar (86,87). Tedaviden sonra 2-6 hafta içinde semptomların şiddeti giderek azalabilir veya daha uzun da sürebilir (87). Radyasyon dozu ve radyasyona maruz kalan ince bağırsağın hacmi, akut enterit insidansı ve şiddeti ile ilişkilidir (87). İnce bağırsak ansları periton boşluğu içinde serbestçe hareket eder ve RT boyunca kesin doz-hacim parametreleri bu sebeple tanımlanamaz. Kavanagh ve ark. 15 Gy'den fazla radyasyon dozları alan ince bağırsak hacmi 120 mL'nin (D15<120 mL) altında tutulursa şiddetli akut ince bağırsak toksisitesinin önlenileceğini saptamışlardır, periton boşluğunun tamamını ince bağırsak hacmi olarak kabul edilirse, hacim D45 < 195 mL altında tutulmalıdır (86). Eş zamanlı kemoterapi, akut enterit riskini artırır (86-88). Önceden geçirilmiş abdominal cerrahi, düşük vücut kitle indeksi ve kadın cinsiyeti radyasyona bağlı enterit ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bulantı-kusma, şişkinlik ve iştahsızlık meydana gelebilir. Kilo kaybı ikincil bir bulgu olabilir. Nadiren akut enterite bağlı obstrüktif semptomlar veya barsak perforasyonu meydana gelebilir (88). RTOG/EORTC alt gastrointestinal sistemle ilgili tüm semptomlar Tablo 8'de belirtilmiştir (88).

**Tablo 8.** RTOG/EORTC v 5.0, Advers etkiler için ortak terminoloji kriterleri Radyoterapi sonrası gelişen alt GİS toksisite derecelendirmesi

Grade 1	İlaç gerektirmeyen bağırsak alışkanlıklarının sıklığında veya kalitesinde değişiklik/analjezik gerektirmeyen rektal rahatsızlık
Grade 2	Parasempatikolitik ilaçlar (Lomotil) gerektiren ishal/hijyenik ped gerektirmeyen mukus akıntısı/analjezik gerektiren rektal veya karın ağrısı
Grade 3	Parenteral destek gerektiren ishal/şiddetli mukus veya kanlı akıntı, hijyenik ped gereksinimi, karın şişkinliği (ayakta direk batın radyografisi şişmiş bağırsak anslarını gösterir)



Grade 4	Akut veya subakut tıkanıklık, fistül veya perforasyon; Transfüzyon gerektiren GİS kanaması; tüp dekompresyonu gerektiren karın ağrısı veya tenesmus veya bağırsak diversiyonu
---------	---

Akut radyasyon enteritini azaltmak için; alan içinde barsak hacmi azaltılmaya, dolu mesane ile tedavi veya çoklu alan kullanımı ve IMRT gibi çeşitli tekniklerle doz azaltılmaya çalışılmalıdır (89). Hafif - orta şiddette diyare, diyet değişikliği, antidiyareik ve antispazmolitik ilaçlarla tedavi edilebilmektedir. Loperamid hidroklorür akut radyasyon enteriti ve kronik diyarelerin semptomatik tedavisinde endikedir. Günde iki tablet (4 mg) ile başlanır ve her sulu defekasyondan sonra 1 tablet (2 mg) verilir. Günlük doz 16 mg'yi geçmemelidir. Genellikle ilk 48 saat içinde tedaviye klinik cevap alınır. Şiddetli diyarede veya ateş, dehidratasyon, şiddetli karın krampları, bulantı ve kusma, sepsis, nötropeni olan hastalarda, tam kan sayımı, dışkı muayenesi ve kültürü, serum elektrolit ve böbrek fonksiyon testi, loperamid ve oktreotid ile agresif tedavi, antibiyotik tedavisi, sıvı ve elektrolit replasmanı için hastaneye yatırılmalıdır (90).

#### 14.2. Geç Bağırsak Toksikitesi ve Yan Etki Yönetimi

Radyasyonla ilişkili geç toksisitelerden kaynaklanan semptomlar arasında dispepsi, ülser, ishal, obstrüksiyon, fistül ve perforasyon mevcut olup ince bağırsak için son nokta obstrüksiyon, mide için genellikle perforasyon ve ülserdir. Geç toksisite riskini etkileyen faktörler arasında toplam doz (40-50 Gy'nin üzerindeki dozlar geç komplikasyon riskini artırır), fraksiyonel doz, önceki abdominal cerrahi (bağırsak tıkanıklığı riskini artırır) ve eşzamanlı kemoterapi kullanımı yer almaktadır. Mide mukozasının radyosensitivitesi yüksek, 15-20 Gy'lik dozlardan sonra asit ve pepsin sekresyonunda erken depresyon gelişebilmekte, bu 6 ay - yıllar sürebilmektedir. Ülserler, tipik olarak antral olarak tanımlanmıştır ve tedaviden 2-12 ay sonra gelişmektedir. RT'den sonra erken yağ emilim bozukluğu ve hiperomotilite gözlenmektedir (91). Genellikle, 40-45 Gy'in altında iyileşme meydana gelir. Ancak ince bağırsak disfonksiyonu ve mezenterik kramplar kalıcı olabilir. Mide ve ince bağırsak pozisyonu değişken olabilir ve bu nedenle hastaların simülasyon, tedaviden önce fazla yemekten veya gazlı içeceklerden kaçınmaları önerilir. Geç ince bağırsak toksisitesi için, ~50 Gy'lik bir doz, ~%2-9 obstrüksiyon/perforasyon oranları ile ilişkili bulunmuştur (92). Toplam doz (40-50 Gy'in üzerindeki dozlar geç komplikasyon riskini artırır), fraksiyonel doz, önceki abdominal cerrahi ve eş zamanlı kemoterapi kullanımı geç toksisite riskini etkileyen faktörlerdendir. Histerektomi sonrası IMRT uygulanan 84 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada,

V40/ince bağırsak hacmi oranı (optimum eşik %28) ve maksimum doz (optimum eşik 55.9 Gy), geç grade 1-2 toksisite için önemli prognostik faktörlerden olduğu bildirilmiştir (93). Rektum kanserli 45 hastayla yapılan bir çalışmada, grade 2-3 diyare, ince bağırsak D5 > 292 cc ile ilişkilendirilmiştir (94). İnce bağırsak hacimlerini tanımlarken iki farklı yaklaşım düşünülmüştür; ya ince bağırsak içeren hacmin tüm potansiyel alanı (bağırsağın yerleştirilebileceği tüm bölgeleri içeren) ya da gerçek bağırsak halkaları risk altındaki bir organ olarak kabul edilebilir. Tüm potansiyel ince bağırsak boşluğunu kullanılırken, akut toksisiteyi azaltmak için D45-D50'ye maruz kalanın 195 cc'den az olması önerilir. Bağırsak halkaları kullanılırken, D15 < 120 cc önerilmektedir (95).

## **14. Mesane Toksisitesi ve Yan Etki Yönetimi**

### **14.1. Akut Sistit ve Yan Etki Yönetimi**

Akut Radyasyon sistiti, pelvik RT'nin bir komplikasyonudur. Kanseri sebebiyle RT uygulanan; mesane kanserli hastaların %70-90'ında, prostat kanserli hastaların %41-100'ünde, serviks kanserli hastaların %20-25'inde ve rektum kanserli hastaların %35-53'ünde sistit izlenmektedir (96). Mesane duvarının, mukoza (ürotelyum, bazal membran ve lamina propria), muskularis propria ve adventisya/seroza dahil olmak üzere iyi tanımlanmış üç katmanı vardır. Mesanenin ürotelyum bariyeri radyasyondan etkilenir. Radyasyon sistiti olan hastalarda şemsiye hücre sayısında azalma, yüzeyel UPIII tabakasının kaybı ve GAG tabakası hasarı bildirilmiştir (97). Bununla birlikte, mesane epitelinin 42-350 günde yenilenmesi sebebiyle, akut radyasyon sistitinde doku bozulması meydana gelmez (96). Ürotelyum bariyer bozukluğunu takiben, idrar maddeleri mesane duvarına infiltrat olur ve inflamatuvar yanıtın indüklenmesiyle daha fazla yaralanmaya neden olur, mast hücresi proliferasyon, aktivasyon, degranülasyon ve histamin salınımı, vazodilatasyon meydana gelir (97). Bu hasarlı bariyer ayrıca ikincil enfeksiyona karşı hassastır. Hücreler arası yapışma moleküllerinin (ICAM1) ve prostaglandinin artan sentezini içeren moleküler tepkiler, artan inflamatuvar reaksiyonlar ve detrusör kas ödemi ile sonuçlanmakta ve mesane kapasitesini azaltmaktadır (98). Tüm bu olaylar, sonunda aşırı aktif mesane semptomlarını başlatmaktadır. Akut sistit semptomları genellikle tedavi başladıktan 4-6 hafta sonra ortaya çıkar. Genellikle hafif ve geçicidir. Bu semptomlar; idarda sıklık, nokturi, urgency, dizüri ve hematüridir. RTOG radyasyona bağlı mesane morbidite skorlama kriterleri Tablo 9'da sunulmuştur.

**Tablo 9.** RTOG/ EORTC v 5.0, Advers etkiler için ortak terminoloji kriterleri Radyoterapi sonrası gelişen üriner sistem toksisitesi

Grad 1	Medikasyon gerektirmeyen tedavi sık işeme veya nokturi tedavi öncesi alışkanlıklarına göre iki kat artma/ dizüri, urgency
Grade 2	Sık işeme ve nokturi her saatten daha az. Dizüri, urgency, lokal anestetik (pyridium gibi) gerektiren mesane spazmı
Grade 3	Urgency ile tekrarlayan ve saat başı nokturi veya işeme sıklığında daha da artma/dizüri, pelvis ağrısı veya düzenli, sık narkotik gerektiren mesane spazmı/gross hematüri+pihti pasajı tukamış
Grade 4	Transfüzyon gerektiren hematüri/ pihtıya, ülserasyon veya nekroza sekonder olmayan akut mesane obstruksiyonu

Mesane RT akut semptomları genellikle kendi kendini sınırlar ve yönetilebilirdir (99). Ancak bu semptomların önlenmesi önemlidir. Çünkü bunlar yaşam kalitesi üzerinde belirgin bir etki ve geç toksisitelerin artan oluşumu ile ilişkilidir (98). IMRT veya IGRT tedaviye bağlı toksisite riskini en aza indirmekte, 3D konformal radyoterapiye (3DCRT) kıyasla akut mesane toksisitesinde önemli bir azalma yapmaktadır (100). Hyaluronik asit ve kondroitin sulfat gibi intravezikal GAG uygulamaları aşırı aktif mesaneyi azaltabilir. Akut radyasyon sistiti sıklıkla semptomatik tedaviye (antikolinerjikler, fenzopiridin ve alfa-1 gibi analjezikler, oksibutin ve tolterodin) yanıt vermektedir ancak en önemlisi takviye bol sıvı alımı olmalıdır (101).

#### 14.2. Geç Mesane Toksisitesi ve Yan Etki Yönetimi

Geç toksisitelerden kaynaklanan semptomlar arasında artan idrar sıklığı, hematüri ve dizüri bulunur; nekroz, kasılmış mesane ve kanama daha az yaygın, ciddi toksisitelerdendir. Son veriler, akut toksisitenin geç toksisite (özellikle idrar sıklığı ve hematüri) risklerinin öngörüsü olduğunu ve tedavi öncesi mesane disfonksiyonunun geç üriner semptomların (özellikle üriner sıklık, inkontinans ve yavaş akım) öngörüsü olduğunu göstermektedir. Tüm mesane ışınlaması için, fraksiyon > 2 Gy ve/veya 60 Gy'yi aşan dozlar, önemli bir geç grade  $\geq 3$  toksisite riski ile sonuçlanır. Yüksek dozlarla ( $\geq 72$  Gy) tedavi edilen prostat kanseri, mesanenin alt kısmı (örn., trigon alanı)  $\geq 70$  Gy alır. Bu, mesane toksisitesi açısından iyi tolere edilme eğilimindedir. Muhtemelen radyasyondan sonra gelişen idrar toksisitesi, kısmen eşik üstü dozlar alan prostat üretrasından kaynaklanmaktadır. Tüm mesane RT için, 50 - 60 Gy dozlarında bildirilen grade  $\geq 3$  toksisite riskleri  $\leq$  %5-40 aralığındadır.  $V80 \leq$  %15,  $V75 \leq$  %25,  $V70 \leq$  %35,  $V65 \leq$  %50 mesane kısıtlamaları ayrıca simülasyon ve tedavi sırasında boş mesane önerilmektedir (98-100).

## 15. Rektal Toksisite ve Yan Etki Yönetimi

### 15.1. Akut Radyasyon Proktiti ve Yan Etki Yönetimi

Akut radyasyon proktiti, pelvik RT sırasında hastaların %75'inden fazlasında görülür (102). Doğrudan radyasyon hasarına akut yanıt olarak veya mukozal hasara sekonder olarak rektumda inflamasyon başlar ve proktit şiddetinde artışa yol açar (102). Dozimetrik faktörler de dahil olmak üzere tedaviyle ilgili faktörler, eş zamanlı kemoterapi, akut radyasyon proktit olasılığı ile ilgili faktörler olarak öne sürülmüştür (103). RT'nin 1. veya 2. haftasında gelişebilir ve tedavi boyunca sıklığı, şiddeti artabilir (104). Anorektal disfonksiyon dahil semptomlar genellikle tedavi tamamlandıktan sonra 2-3 ay içinde düzelmektedir (104). Akut radyasyon proktiti, dışkılama sıklığı ve aciliyeti, rektal ağrı, tenezm, mukus akıntısı, kanama ve fekal inkontinans ile kendini gösterir (102-104). Fekal aciliyet / inkontinans, sfinkter fonksiyonundaki değişiklikler ve anorektal manometrideki basınçlarda azalma ile ilişkilidir (103). RTOG ve EORTC radyasyon toksisite derecelendirmesi, alt gastrointestinal sistemle ilgili tüm semptomları tek bir puanlama kategorisinde sınıflandırır (Tablo 10).

**Tablo 10.** RTOG/ EORTC v 5.0, Advers etkiler için ortak terminoloji kriterleri Radyoterapi sonrası gelişen üriner sistem toksisitesinin derecelendirilmesi

Grade 1	Tedavi gerektirmeyen bağırsak alışkanlığının sıklığında artma ve kalitesinde değişkenlik/rektal rahatsızlık
Grade 2	Parasempatolitik gerektiren (lomotil vb.) diare/ped gerekmeyen müköz akıntı/analjezik gerektiren rektal ya da abdominal ağrı
Grade 3	Parantral destek gerektiren diare/ped gerektiren şiddetli müköz ya da kanlı akıntı/abdominal distansiyon (düz grafide bağırsak loblarnın distansiyonu görülür)
Grade 4	Akut ya da subakut obstrüksiyon, fistül ya da perforasyon, transfüzyon (+) GİS kanama, tüp dekompresyonu veya bağırsak diversiyonu (+) abdominal ağrı veya tenesmus

Perirektal yağa hyaluronik asit ve kollajen enjekte edilmesi ve şişirilebilir bir balon aplikatörünün karın boşluğuna yerleştirilmesini içeren araştırma yöntemleri özellikle prostat RT'sinde rektum ve prostat arasındaki mesafeyi artırmış ve proktiti azaltmak için önerilmiştir. Akut radyasyon proktiti semptomlarının azaltılmasında oral veya rektal sukralfatın önemli bir faydası bulunmamıştır (105). Prostaglandin E1 analogu olan rektal misoprostolü radyoprotektör olarak değerlendiren çalışmalar mevcuttur (104-105). Sulfasalazin, balsalazid veya mesalazin gibi aminosalisilat bileşikleri anti-inflamatuar özelliklere sahiptir (106). Fekal aciliyet veya inkontinans,

diyet değişikliği ile iyileştirilebilir. Hastalar, diyetlerinde yeterli çözünür lif (örn. kabuksuz meyveler, yulaf, kepek, arpa) bulundurulmalıdır. Diyet lifi dışı hacmini, kıvamı ve viskozitesini artırır. Eşzamanlı diyare tedavisi, dışı aciliyeti veya inkontinansı kontrol etmeye yardımcı olabilir. Loperamid, dışı kontinansına yardımcı olan anal sfinkter basıncı üzerindeki olumlu etkisinden dolayı bu durumda özellikle yararlıdır. Günde iki tablet (4 mg) ile başlanır ve her sulu defekasyondan sonra 1 tablet (2 mg) verilir. Günlük doz 16 mg'yi geçmemelidir. Genellikle ilk 48 saat içinde tedaviye klinik cevap alınır (107). Mevcut veriler, akut radyasyon proktitinin etkili bir tıbbi tedavisi olarak bütiratın kullanımını desteklemektedir. Butirat lavmanı (günde bir kez 80 mL veya günde iki kez 40 mL lavman) hasta semptomlarını iyileştirebilir. Butirat, kısa zincirli yağ asidi olup, kolonositler için ana enerji kaynağıdır. Epitel hücre proliferasyonunu ve farklılaşmasını artırarak kolonik mukoza üzerinde trofik bir etki sağlar (108). Radyasyon proktitinin yüksek insidansı nedeniyle, radyasyon proktitinin tedavisinde çeşitli topikal ajanların tek başına veya oral ilaçlarla kombinasyon halinde ayrıca farklı etkileri olan farklı topikal ajanlarla kombinasyon halinde değerlendirilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Perianal cilt reaksiyonu olan hastalar hijyen konusunda bilgilendirilmelidir.

## 16. 2. Geç Rektal Toksikite ve Yan Etki Yönetimi

Radyasyona bağlı en yaygın geç rektal komplikasyon kanamadır. Rektal ülserasyon ve fistül çok daha azdır. Anüs ayrıca striktür ve gevşeklik gibi fekal inkontinansa yol açan geç komplikasyon riski altındadır. RTOG 9406'ya göre, geç yan etkiler için en belirleyici faktör yüksek doz alan küçük hacimlerdir. MDACC'den yapılan retrospektif bir analiz, rektal V70  $\geq$  %26 olan hastalarda geç grade  $\geq$  2 rektal komplikasyon riski %54, V70 < %26 olan hastalarda ise %13 olarak saptanmıştır (109). Prostat kanseri nedeniyle radyasyon tedavisi gören hastalar için V50, V60, V65, V70 ve V75'in sırasıyla %50, %35, %25, %20 ve %15'in altına sınırlandırılması önerilir. QUANTEC incelemesinden sonra yayınlanan bir Faz I/II RTOG çalışması yalnızca V75'in geç rektal toksisite ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu gösterdi (111,112).

## 16. Hematolojik Yan Etkiler ve Yönetimi

Şiddetli hematolojik toksisite, özellikle lökopeni, RT alanında büyük miktarda kemik iliği içeriyorsa sıklıkla gelişir (112). Nötropeni; absolute nötrofil sayısının (ANC) < 500 hücre/mikroL olması veya 48 saat içinde < 500 hücre/mikroL olmasının beklendiği durum olarak tanımlanmaktadır (112). Grade 3-4 hematolojik toksisite ve beraberinde febril nötropeni gelişen hastalarda RT'nin ertelenmesi gerekebilmektedir. Nötropeni riskini azaltmak

için hastalara Granülosit Koloni Stimule Edici Faktör (G-CSF) verilebilmektedir. RT'ye bağlı lökopenisi olan hastaların yüzdesi, tek başına pelvik alan ışınlama ve eşzamanlı kemoterapi ile tedavi edilen hastaların sırasıyla %50 ve %90'ına kadar rapor edilmiştir (112). Bu değerler trombositopeni (tek başına pelvik alan ışınlaması ve eşzamanlı kemoterapi ile tedavi edilen hastaların sırasıyla %1 ve %30'u) ve anemi (sırasıyla tek başına pelvik alan ışınlaması ve eşzamanlı kemoterapi ile tedavi edilen hastaların %30'u ve %50'si) için daha düşüktür (113). Kemik iliği, çok karmaşık bir sinüzoidal sistemden oluşan hücresel stromadır (114). Doğumda, neredeyse tüm kemik iliği hematopoetiktir. Yaşla birlikte kırmızı iliğin hücresellik yüzdesi kademeli azalır ve yerini yağlı sarı ilik alır (112-114). Kemik iliğinin hücresel stroması, aktif kan hücresi oluşturan kök hücrelere ev sahipliği yapmaktadır (113). Periferik kan ayrıca hematopoietik kök ve progenitör hücreler içermektedir. Kemik iliği ve periferik kandaki hemopoietik hücre popülasyonları arasındaki dinamik denge nedeniyle, periferik kan hücresi popülasyonları, hematopoietik dokularda radyasyonun neden olduğu hasarın duyarlı göstergeleri olabilir (114). Hematopoietik kök/progenitör hücreler radyosensitiftir (112-114). Periferik kan sayımları üzerindeki akut radyasyon etkisinin en hassas göstergesi, anormal lenfosit figürlerinin ortaya çıkmasıyla birlikte dolaşımdaki lenfosit sayısındaki azalmadır (112). 30 Gy veya daha fazla dozun (kemik iliği iyileşmek için uzun bir zamana ihtiyaç duyar) iliği kalıcı olarak baskılayabileceği gösterilmiştir (113,114). Işınlanmış alanlardaki kalıcı hematopoietik aktivite kaybı, ışınlanmamış alanlarda artan aktivite ile telafi edilmektedir (112-114). RT sırasında toplam beyaz küre sayısı azalır. Lenfositler en duyarlı olanlardır ve monositler değişime en dirençli lökositlerdir. Lenfosit sayısı önce ve en fazla miktarda düşer, nötrofiller daha az ve monositler sadece geçici, erken bir düşüş sergiler. En düşük değerden sonra, beyaz kan hücre düzeyleri için sayımlar bir platoyu korur (114). Trombosit sayısı RT ile en alt düzeye düşer ve daha sonra düzeyi korunur (114). Hemogloblin çok yavaş bir şekilde düşer. Hemogloblin değeri 8-7,5 g/dl altına düştüğünde RT'ye ara verilmekte ve kan transfüzyonu yapılmaktadır. Periferik kan sayımları, kemik iliği rezervinin gerçek durumunu değerlendirmek için güvenilir olmayan bir göstergedir ve normalleştirilmiş periferik kan sayımlarına rağmen kemik iliği baskılanması aylar veya yıllar boyunca devam edebilir (113). Daha geniş radyasyon alanı ve daha yüksek radyasyon dozu gibi radyasyona bağlı faktörler, kemik iliği hasarını ve periferik kan sayımlarındaki depresyon derecesini etkileyen önemli faktörlerdir (112-114). Kemoterapi, RT'nin hematolojik toksisitesini etkileyen diğer bir faktördür. Daha önce ve birlikte kemoterapi almış hastalarda radyasyona bağlı nötropeni riski artmıştır (113,114). Kemik iliği ile ilgili radyasyon tekniği parametreleri ile

hematolojik toksisite arasında korelasyon vardır. Bu parametreler, yoğunluk ayarlı radyasyon tedavisi (IMRT) ve daha ileri tekniklerle değiştirilebilir. Yeni teknikler, kemik iliğine verilen radyasyon dozunu azaltabilir ve akut hematolojik toksisite oranını azaltabilir (115). Standart IMRT planlamasındaki bir sorun, kaçınılması gereken büyük hacimli kemik iliğidir. RTOG radyasyon toksisite derecelendirmesi, hematolojik parametrelerle ilgili ölçüm kriterleri Tablo 11'de verilmiştir.

**Tablo 11.** RTOG (Radyoterapi Onkoloji Grubu) Akut hematolojik toksisite değerlendirilmesi

Organ/doku	0	1	2	3	4
Lökosit	>4.0	3.0<4.0	2.0<3.0	1.0<2.0	<1.0
Platelet	>100	75<100	50<75	25<50	<25 veya spontan kanama
Nötrofil	>1.9	1.5<1.9	1.0<1.5	0.5<1.0	<0.5 veya sepsis
Hemogloblin	>11	11-9,5	<9.5-7.5	<7.5-5.0	.....
Hemotokrit	>32	<32-28	<28	kan transfüzyonu gerekiyor	.....

Hematopoietik hücrelerin proliferasyonu ve farklılaşması, koloni uyarcı faktörleri ve interlökinleri içeren bir sitokin ailesi tarafından düzenlenir (116,117). E. coli'nin rekombinant insan G-CSF üretimi için yararlı bir konakçı olduğu iyi bilinmektedir, ancak farklı dokulardan (örneğin maya, transgenik bitkiler ve memeli hücreleri) türetilen çeşitli ürünler de vardır (117). Mutlak nötrofil sayısı üst seviyeye veya normale ulaşana kadar uygulamaya devam edilebilir. American Food and Drug Administration (FDA) onayı almış granülosit koloni stimülan faktörleri filgrastim, tbo-filgrastim ve filgrastimin uzun etkili olan formu pegfilgrastimdir. Avrupa kılavuzları bunların yanı sıra, bir başka G-CSF olan lenograstim kullanımını da önermektedir. Filgrastimin kullanımı, günlük 5 mcg/kg dozunda, subkutan olarak başlanır ve nötrofil sayısı normal aralığa çıkıncaya kadar devam edilir. G-CSF tedavisi sırasında gözlenen yaygın yan etkiler, hafif kas-iskelet ağrısı, papüller deri döküntüsü ve yüksek ALP değeri ile izlenebilir (115-117). G-CSF uygulamasının kanser hücreleri üzerindeki etkileri tartışmalıdır. G-CSF'nin VEGF'yi upregüle ederek tümör anjiyogenezini desteklediği gösterildiği gibi radyasyona bağlı vasküler hasarı azalttığı da göstermiştir (118). İlerlemiş rezeke edilemeyen baş ve boyun kanserlerinin tedavisi için profilaktik G-CSF uygulamasının, beklenmedik bir lokal kontrol azalmasıyla sonuçlandığı gösterilmiştir (116-118). RT, oksijenasyonu yüksek tümör hücrelerinde daha etkilidir. Anemi, zayıf tümör oksijenasyonu, göreceli tümör radyorezistansı ile ilişkilidir ve RT etkinliğini azaltır, ardından bölgesel kontrol genel sağ ka-

lım dahil olmak üzere tedavi sonuçlarında azalma ile seyrederek (118). RT'ye bağlı aneminin düzeltilmesi; tümör hipoksisinin azalması, tedavi sonuçlarının iyileştirilmesi ve yaşam kalitesi üzerinde belirleyici bir etkiye sahip olması nedeniyle büyük önem taşımaktadır (115-118). Hem kan transfüzyonu hem de eritropoezi uyarıcı ajanların (örneğin darbepoetin, eritropoietin) kullanımı hemoglobin düzeylerini artırabilir. Radyasyona bağlı anemi genellikle hafiftir ve kolayca düzeltilebilir. Radyasyon tedavisi sırasında eritropoietin kullanımına ilişkin bir kılavuz yoktur.

### **17. Radyoterapiye Bağlı Bulantı, Kusma ve Yönetimi**

RT hastalarındaki bulantı ve kusma, daha az sıklıkta şiddetlidir. Mekanizması RT alan bölgeye göre farklılık gösterir. Serotonin (5-hidroksitriptamin) aracılı yoldan kaynaklanır. Gastrointestinal mukozanın enterokromaffin hücrelerinin RT ile hasar görmesi, serotonin salınımına yol açar; serotonin reseptörlerini viseral afferent liflerin ve beyin sapındaki kemoreseptör tetikleme bölgesinin aktivasyonu yoluyla emetojenik yanıt başlatabilir (119). Gastrointestinal sistem RT alanına dahil edilmişse, üst gastrointestinal sistemdeki afferent yolların uyarılmasıyla doğrudan etkilenebilir. Bulantı ve kusma ayrıca doku hasarından humoral faktörlerin salınması yoluyla kemotrigger zonu aktive edebilmektedir (120). Radyasyona bağlı ödem nedeniyle artan kafa içi basıncı ve radyasyon hasarı ile ilişkili inflamatuvar süreçler de bulantı ve kusma da rol oynayabilir. Genellikle fraksiyone RT sonrası 3-4 gün içinde başlar (119-120). Bulantı ve kusma, hasta ve tedaviyle ilgili çeşitli risk faktörlerine bağlıdır. RT ile ilgili en önemli risk faktörleri, bölge (üst karın) ve radyasyon alanı boyutunun (>400 cm) büyüklüğü ile alakalıdır (120). Hastayla ilgili risk faktörleri arasında yaş, cinsiyet, genel sağlık durumu, alkol tüketimi, eşzamanlı veya KT deneyimi yer almaktadır (120). Uzun süreli kusma dehidrasyona, elektrolit dengesizliklerine ve yetersiz beslenmeye neden olabilir. Eşzamanlı kemoradyoterapide kullanılan kemoterapi ajanlarıyla uyumlu antiemetik stratejiler önerilmelidir. 5-HT<sub>3</sub> reseptörü ile kombinasyon halinde nörokinin-1 (NK-1) reseptör inhibitörleri ve deksametazon, yüksek ve orta derecede emetojenik kemoterapötik ilaçtan sonra akut ve gecikmiş kemoterapinin neden olduğu bulantı ve kusmanın kontrolünü iyileştirir. Eşzamanlı KRT alan hastalarda kombinasyonun değerlendirilmesi devam etmektedir. Antiemetik tedavilerin optimal süresi net değildir. MASCC/ESMO kılavuzlarında 5-HT<sub>3</sub> antagonist tedavisinin süresi için herhangi bir öneri yoktur ve ASCO ve NCCN kılavuzları, RT'nin 1. ve 2. haftasında önemli ölçüde meydana geldiğini ve profilaktik antiemetiklerin gerekli olmayabileceği konusunda görüş bildirmişlerdir. Bu konunun, optimal uygulama süresini göstermek için gelecekteki çalışmalarda daha fazla değerlendirilmesi gerekmektedir (119,120).



## SONUÇ

Radyoterapi yan etkileri her yönüyle kanser hastalarının tedavisinde en önemli konulardan biridir. Bu yan etkilere yaklaşımı belirleyebilmek ve tedavi edebilmek, hastanın tedaviye uyumunu artırmak için önemlidir. Normal doku hasarının hacim, doz, fraksiyon boyutu ve partikül tipi ile olan ilişkilerini belirlemek yan etki yönetimi için yeterli değildir. Aynı zamanda normal doku hasarının patofizyolojik (moleküler genetik dahil) temelini keşfetmemiz ve klinik ile bütünleştirmemiz ve yönetmemiz gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Salvo, N., Barnes, E., Van Draanen, J., Stacey, E., Mitera, G., Breen, D., ... & De Angelis, C. (2010). Prophylaxis and management of acute radiation-induced skin reactions: a systematic review of the literature. *Current Oncology*, 17(4), 94-112.
2. Hymes, S. R., Strom, E. A., & Fife, C. (2006). Radiation dermatitis: clinical presentation, pathophysiology, and treatment 2006. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 54(1), 28-46.
3. Radiation dermatitis. <https://www.uptodate.com/contents/radiation-dermatitis>, erişim tarihi:14.6.2023.
4. Meghrajani, C. F., Co, H. C. S., Ang-Tiu, C. M. U., & Roa, F. C. (2013). Topical corticosteroid therapy for the prevention of acute radiation dermatitis: a systematic review of randomized controlled trials. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 6(6), 641-649.
5. Bernier, J., Russi, E. G., Homey, B., Merlano, M. C., Mesia, R., Peyrade, F., & Budach, W. (2011). Management of radiation dermatitis in patients receiving cetuximab and radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: proposals for a revised grading system and consensus management guidelines. *Annals of oncology*, 22(10), 2191-2200.
6. CTCAEv5 <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE>, erişim tarihi:14.6.2023
7. Eichbaum, M., Harms, W., Bolz, S., Schneeweiss, A., & Sohn, C. (2006). Generalized lichen ruber planus–induced by radiotherapy of the breast?. *Oncology Research and Treatment*, 29(11), 521-523.
8. Koffer P, Ester Y, Balboni TA. In Perez CA and Brady LW. Principles and Practice of Radiation Oncology (7th edition) Philadelphia. 2019 Lippincott-Raven;2178-81.
9. Ozaslan, C., & Kuru, B. (2004). Lymphedema after treatment of breast cancer. *The American Journal of Surgery*, 187(1), 69-72.
10. De Viragh, P. A., & Meuli, M. (1995). Human scalp hair follicle development from birth to adulthood: statistical study with special regard to putative stem cells in the bulge and proliferating cells in the matrix. *Archives of dermatological research*, 287, 279-284.

11. Philpott, M. P., & Kealey, T. (2000). Cyclical changes in rat vibrissa follicles maintained in vitro. *Journal of investigative dermatology*, 115(6), 1152-1155.
12. Saleh, D., Nassereddin, A., & Cook, C. (2018). Anagen effluvium.
13. Kanwar, A. J., & Narang, T. (2013). Anagen effluvium. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*, 79, 604.
14. Schneider, M. R., Schmidt-Ullrich, R., & Paus, R. (2009). The hair follicle as a dynamic miniorgan. *Current biology*, 19(3), R132-R142.
15. Giglio, P., & Gilbert, M. R. (2003). Cerebral radiation necrosis. *The neurologist*, 9(4), 180-188.
16. Burger, P. C., & Boyko, O. B. (1991). The pathology of central nervous system radiation injury. In *Radiation injury to the nervous system*.
17. Keime-Guibert, F., Napolitano, M., & Delattre, J. Y. (1998). Neurological complications of radiotherapy and chemotherapy. *Journal of neurology*, 245, 695-708.
18. Hall, E. J., & Giaccia, A. J. (2006). *Radiobiology for the Radiologist* (Vol. 6, p. 597).
19. Keime-Guibert, F., Napolitano, M., & Delattre, J. Y. (1998). Neurological complications of radiotherapy and chemotherapy. *Journal of neurology*, 245, 695-708.
20. New, P. (2001). Radiation injury to the nervous system. *Current opinion in Neurology*, 14(6), 725-734.
21. DeAngelis, L. M., Delattre, J. Y., & Posner, J. B. (1989). Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology*, 39(6), 789-789.
22. Vigliani, M. C., Duyckaerts, C., & Delattre, J. Y. (1997). Radiation-induced cognitive dysfunction in adults. *Handbook of clinical neurology*. Amsterdam: Elsevier Science, 371, 88.
23. Cheung, M. C., Chan, A. S., Law, S. C., Chan, J. H., & Vincent, K. T. (2000). Cognitive function of patients with nasopharyngeal carcinoma with and without temporal lobe radionecrosis. *Archives of Neurology*, 57(9), 1347-1352.
24. Keime-Guibert, F., Napolitano, M., & Delattre, J. Y. (1998). Neurological complications of radiotherapy and chemotherapy. *Journal of neurology*, 245, 695-708. Giglio P, Gilbert MR. Cerebral Radiation Necrosis. *The Neurologist* 2003;9:180-8.
25. Giglio P, Gilbert MR. Cerebral Radiation Necrosis. *The Neurologist* 2003;9:180-8.
26. Glantz, M. J., Burger, P. C., Friedman, A. H., Radtke, R. A., Massey, E. W., & Schold, S. C. (1994). Treatment of radiation-induced nervous system injury with heparin and warfarin. *Neurology*, 44(11), 2020-2020.
27. Chuba, P. J., Aronin, P., Bhambhani, K., Eichenhorn, M., Zamarano, L., Cianci, P., ... & Fontanesi, J. (1997). Hyperbaric oxygen therapy for radiation-

- induced brain injury in children. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 80(10), 2005-2012.
28. Mayo, C., Yorke, E., & Merchant, T. E. (2010). Radiation associated brainstem injury. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 76(3), S36-S41.
  29. Merchant, T. E., Chitti, R. M., Li, C., Xiong, X., Sanford, R. A., & Khan, R. B. (2010). Factors associated with neurological recovery of brainstem function following postoperative conformal radiation therapy for infratentorial ependymoma. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 76(2), 496-503.
  30. Schultheiss, T., Kun, L. E., Ang, K. K., & Stephens, L. C. (1995). Radiation response of the central nervous system. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 31(5), 1093-1112.
  31. Marucci, L., Niemierko, A., Liebsch, N. J., Aboubaker, F., Liu, M. C., & Munzenrider, J. E. (2004). Spinal cord tolerance to high-dose fractionated 3D conformal proton-photon irradiation as evaluated by equivalent uniform dose and dose volume histogram analysis. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 59(2), 551-555.
  32. van den Bergh, A. C., Schoorl, M. A., Dullaart, R. P., van der Vliet, A. M., Szabó, B. G., ter Weeme, C. A., & Pott, J. W. R. (2004). Lack of radiation optic neuropathy in 72 patients treated for pituitary adenoma. *Journal of neuroophthalmology*, 24(3), 200-205.
  33. Danesh-Meyer, H. V. (2008). Radiation-induced optic neuropathy. *Journal of Clinical Neuroscience*, 15(2), 95-100.
  34. Gordon, K. B., Char, D. H., & Sagerman, R. H. (1995). Late effects of radiation on the eye and ocular adnexa. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 31(5), 1123-1139.
  35. Prabhu, R. S., Liebman, L., Wojno, T., Hayek, B., Hall, W. A., & Crocker, I. (2012). Clinical outcomes of radiotherapy as initial local therapy for Graves' ophthalmopathy and predictors of the need for post-radiotherapy decompressive surgery. *Radiation Oncology*, 7, 1-8.
  36. Mallick, S., Das, S., Benson, R., Roshan, V., & Bhasker, S. (2015). Outcome of primary orbital lymphoma treated with induction chemotherapy followed by conformal radiotherapy. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*, 27(3), 113-117.
  37. Bhandare, N., Antonelli, P. J., Morris, C. G., Malayapa, R. S., & Mendenhall, W. M. (2007). Ototoxicity after radiotherapy for head and neck tumors. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 67(2), 469-479.
  38. Upadhyaya, I., Jariwala, N., & Datar, J. (2011). Ototoxic effects of irradiation. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, 63, 151-154.

39. Malgonde, M. S., Nagpure, P. S., & Kumar, M. (2015). Audiometric patterns in ototoxicity after radiotherapy and chemotherapy in patients of head and neck cancers. *Indian journal of palliative care*, 21(2), 164.
40. Saluja, M., Thakur, J., Azad, R., Sharma, D., Mohindroo, N., Seam, R., & Vasanthalakshmi, M. (2014). Radiotherapy induced hearing loss in head neck cancers: screening with DPOAE. *Head Neck Oncol*, 6(3), 3.
41. Anteunis, L. J., Wanders, S. L., Hendriks, J. J., Langendijk, J. A., Manni, J. J., & de Jong, J. M. (1994). A prospective longitudinal study on radiation-induced hearing loss. *The American journal of surgery*, 168(5), 408-411.
42. Chen, W. C., Jackson, A., Budnick, A. S., Pfister, D. G., Kraus, D. H., Hunt, M. A., ... & Wolden, S. L. (2006). Sensorineural hearing loss in combined modality treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*, 106(4), 820-829.
43. Honoré, H. B., Bentzen, S. M., Møller, K., & Grau, C. (2002). Sensori-neural hearing loss after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: individualized risk estimation. *Radiotherapy and Oncology*, 65(1), 9-16.
44. van der Putten, L., de Bree, R., Plukker, J. T., Langendijk, J. A., Smits, C., Burlage, F. R., & Leemans, C. R. (2006). Permanent unilateral hearing loss after radiotherapy for parotid gland tumors. *Head & neck*, 28(10), 902-908.
45. Kondziolka, D., Lunsford, L. D., McLaughlin, M. R., & Flickinger, J. C. (1998). Long-term outcomes after radiosurgery for acoustic neuromas. *New England Journal of Medicine*, 339(20), 1426-1433.
46. Lunsford, L. D., Kondziolka, D., Flickinger, J. C., Bissonette, D., & Maitz, A. (1998). Acoustic neuroma management: Evolution and revolution. In *Radiosurgery 1997* (Vol. 2, pp. 1-7). Karger Publishers.
47. Foote, K. D., Friedman, W. A., Buatti, J. M., Meeks, S. L., Bova, F. J., & Kubilis, P. S. (2001). Analysis of risk factors associated with radiosurgery for vestibular schwannoma. *Journal of neurosurgery*, 95(3), 440-449.
48. Bhandare, N., Jackson, A., Eisbruch, A., Pan, C. C., Flickinger, J. C., Antonelli, P., & Mendenhall, W. M. (2010). Radiation therapy and hearing loss. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 76(3), S50-S57.
49. Flickinger, J. C., Kondziolka, D., Niranjan, A., Maitz, A., Voynov, G., & Lunsford, L. D. (2004). Acoustic neuroma radiosurgery with marginal tumor doses of 12 to 13 Gy. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 60(1), 225-230.
50. Ps, S. K., Balan, A., Sankar, A., & Bose, T. (2009). Radiation induced oral mucositis. *Indian journal of palliative care*, 15(2), 95.
51. Biswal, B. M. (2008). Current trends in the management of oral mucositis related to cancer treatment. *The Malaysian journal of medical sciences: MJMS*, 15(3), 4.
52. Treatment of oropharyngeal and esophageal candidiasis. <http://www.uptodate.com> (erişim tarihi 14.7.2022)

53. Grundmann, O., Mitchell, G. C., & Limesand, K. H. (2009). Sensitivity of salivary glands to radiation: from animal models to therapies. *Journal of dental research*, 88(10), 894-903.
54. Scully, C., & Epstein, J. B. (2013). Xerostomia and hyposalivation in patients with cancer. *Head and Neck Surgery. Otorhinolaryngology—Head and Neck Surgery Series*. New York City: Thieme Medical Publishers.
55. Cheng, S. C. H., Wu, V. W. C., Kwong, D. L. W., & Ying, M. T. C. (2011). Assessment of post-radiotherapy salivary glands. *The British journal of radiology*, 84(1001), 393-402.
56. Shih, A., Miaskowski, C., Dodd, M. J., Stotts, N. A., & MacPhail, L. (2003). Mechanisms for radiation-induced oral mucositis and the consequences. *Cancer nursing*, 26(3), 222-229.
57. Dirix, P., Nuyts, S., & Van den Bogaert, W. (2006). Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: a literature review. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 107(11), 2525-2534.
58. Brizel, D. M., Wasserman, T. H., Henke, M., Strnad, V., Rudat, V., Monnier, A., ... & Sauer, R. (2000). Phase III randomized trial of amifostine as a radioprotector in head and neck cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 18(19), 3339-3345.
59. Little, M., Schipper, M., Feng, F. Y., Vineberg, K., Cornwall, C., Murdoch-Kinch, C. A., & Eisbruch, A. (2012). Reducing xerostomia after chemo-IMRT for head-and-neck cancer: beyond sparing the parotid glands. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 83(3), 1007-1014.
60. Eisbruch, A. (2011). Amifostine in the treatment of head and neck cancer: intravenous administration, subcutaneous administration, or none of the above. *Journal of Clinical Oncology*, 29(2), 119-121.
61. Basu, T., Laskar, S. G., Gupta, T., Budrukkar, A., Murthy, V., & Agarwal, J. P. (2012). Toxicity with radiotherapy for oral cancers and its management: A practical approach. *Journal of cancer research and therapeutics*, 8(Suppl 2), S72-S84.
62. Scarantino, C., LeVeque, F., Swann, R. S., White, R., Schulsinger, A., Hodson, D. I., ... & Lee, N. (2006). Effect of pilocarpine during radiation therapy: results of RTOG 97-09, a phase III randomized study in head and neck cancer patients. *The Journal of Supportive Oncology*, 4(5), 252-258.
63. Huang, H. Y., Wilkie, D. J., Schubert, M. M., & Ting, L. L. (2000). Symptom profile of nasopharyngeal cancer patients during radiation therapy. *Cancer Practice*, 8(6), 274-281.
64. Maes, A., Huygh, I., Weltens, C., Vandeveld, G., Delaere, P., Evers, G., & Van den Bogaert, W. (2002). De Gustibus: time scale of loss and recovery of tastes caused by radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*, 63(2), 195-201.

65. Just, T., Pau, H. W., Bombor, I., Guthoff, R. F., Fietkau, R., & Hummel, T. (2005). Confocal microscopy of the peripheral gustatory system: comparison between healthy subjects and patients suffering from taste disorders during radiochemotherapy. *The Laryngoscope*, 115(12), 2178-2182.
66. Bae, J. S., Roh, J. L., Lee, S. W., Kim, S. B., Kim, J. S., Lee, J. H., ... & Kim, S. Y. (2012). Laryngeal edema after radiotherapy in patients with squamous cell carcinomas of the larynx and hypopharynx. *Oral oncology*, 48(9), 853-858.
67. Sato, K., & Nakashima, T. (2008). Effect of irradiation on the human laryngeal glands. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*, 117(10), 734-739.
68. Tsoutsou, P. G., & Koukourakis, M. I. (2006). Radiation pneumonitis and fibrosis: mechanisms underlying its pathogenesis and implications for future research. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 66(5), 1281-1293.
69. Marks, L. B., Bentzen, S. M., Deasy, J. O., Bradley, J. D., Vogelius, I. S., El Naqa, I., ... & Jackson, A. (2010). Radiation dose-volume effects in the lung. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 76(3), S70-S76.
70. Katayama, N., Sato, S., Katsui, K., Takemoto, M., Tsuda, T., Yoshida, A., ... & Kanazawa, S. (2009). Analysis of factors associated with radiation-induced bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome after breast-conserving therapy. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 73(4), 1049-1054.
71. Herrmann, J., Lerman, A., Sandhu, N. P., Villarraga, H. R., Mulvagh, S. L., & Kohli, M. (2014, September). Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 89, No. 9, pp. 1287-1306). Elsevier.
72. Wei, X., Liu, H. H., Tucker, S. L., Wang, S., Mohan, R., Cox, J. D., ... & Liao, Z. (2008). Risk factors for pericardial effusion in inoperable esophageal cancer patients treated with definitive chemoradiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 70(3), 707-714.
73. Madan, R., Benson, R., Sharma, D. N., Julka, P. K., & Rath, G. K. (2015). Radiation induced heart disease: Pathogenesis, management and review literature. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*, 27(4), 187-193.
74. Carr, Z. A., Land, C. E., Kleinerman, R. A., Weinstock, R. W., Stovall, M., Griem, M. L., & Mabuchi, K. (2005). Coronary heart disease after radiotherapy for peptic ulcer disease. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 61(3), 842-850.
75. Heidenreich, P. A., Hancock, S. L., Lee, B. K., Mariscal, C. S., & Schnittger, I. (2003). Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. *Journal of the American College of Cardiology*, 42(4), 743-749.
76. Gagliardi, G., Constine, L. S., Moiseenko, V., Correa, C., Pierce, L. J., Allen, A. M., & Marks, L. B. (2010). Radiation dose-volume effects in the he-

- art. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 76(3), S77-S85.
77. Maguire, P. D., Sibley, G. S., Zhou, S. M., Jamieson, T. A., Light, K. L., Antoine, P. A., ... & Marks, L. B. (1999). Clinical and dosimetric predictors of radiation-induced esophageal toxicity. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 45(1), 97-103.
  78. Werner-Wasik, M., Paulus, R., Curran Jr, W. J., & Byhardt, R. (2011). Acute esophagitis and late lung toxicity in concurrent chemoradiotherapy trials in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer: analysis of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) database. *Clinical lung cancer*, 12(4), 245-251.
  79. Singh, A. K., Lockett, M. A., & Bradley, J. D. (2003). Predictors of radiation-induced esophageal toxicity in patients with non-small-cell lung cancer treated with three-dimensional conformal radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 55(2), 337-341.
  80. Zhu, W., Zhang, X., Yu, M., Lin, B., & Yu, C. (2021). Radiation-induced liver injury and hepatocyte senescence. *Cell Death Discovery*, 7(1), 244.
  81. Lawrence, T. S., Robertson, J. M., Anscher, M. S., Jirtle, R. L., Ensminger, W. D., & Fajardo, L. F. (1995). Hepatic toxicity resulting from cancer treatment. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 31(5), 1237-1248.
  82. Cheng, J. C. H., Wu, J. K., Lee, P. C. T., Liu, H. S., Jian, J. J. M., Lin, Y. M., ... & Jan, G. J. (2004). Biologic susceptibility of hepatocellular carcinoma patients treated with radiotherapy to radiation-induced liver disease. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 60(5), 1502-1509.
  83. Guha, C., & Kavanagh, B. D. (2011, October). Hepatic radiation toxicity: avoidance and amelioration. In *Seminars in radiation oncology* (Vol. 21, No. 4, pp. 256-263). WB Saunders.
  84. Andreyev, J. (2005). Gastrointestinal complications of pelvic radiotherapy: are they of any importance?. *Gut*, 54(8), 1051-1054.
  85. Carr, K. E. (2001). Effects of radiation damage on intestinal morphology. *International Review of Cytology*, 208, 1-119.
  86. Kavanagh, B. D., Pan, C. C., Dawson, L. A., Das, S. K., Li, X. A., Ten Haken, R. K., & Miften, M. (2010). Radiation dose-volume effects in the stomach and small bowel. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 76(3), S101-S107.
  87. Stacey, R., & Green, J. T. (2014). Radiation-induced small bowel disease: latest developments and clinical guidance. *Therapeutic advances in chronic disease*, 5(1), 15-29.
  88. JD, C. (1995). Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 92-04. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 31, 134-136. Adli M, Mayr

- NA, Kaiser HS, et al. Does prone positioning reduce small bowel dose in pelvic radiation with intensity-modulated radiotherapy for gynecologic cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57(1):230–8.
89. Adli M, Mayr NA, Kaiser HS, et al. Does prone positioning reduce small bowel dose in pelvic radiation with intensity-modulated radiotherapy for gynecologic cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57(1):230–8.
90. DeVita, V. T., Lawrence, T. S., & Rosenberg, S. A. (Eds.). (2008). *DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles & practice of oncology* (Vol. 2). Lippincott Williams & Wilkins.
91. Mak, A. C., Rich, T. A., Schultheiss, T. E., Kavanagh, B., Ota, D. M., & Romsdahl, M. M. (1994). Late complications of postoperative radiation therapy for cancer of the rectum and rectosigmoid. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 28(3), 597-603.
92. Huang, J., Robertson, J. M., Ye, H., Margolis, J., Nadeau, L., & Yan, D. (2012). Dose–volume analysis of predictors for gastrointestinal toxicity after concurrent full-dose gemcitabine and radiotherapy for locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 83(4), 1120-1125.
93. Chen, Z., Zhu, L., Zhang, B., Meng, M., Yuan, Z., & Wang, P. (2014). Dose-volume histogram predictors of chronic gastrointestinal complications after radical hysterectomy and postoperative intensity modulated radiotherapy for early-stage cervical cancer. *BMC cancer*, 14(1), 1-6.
94. Reis, T., Khazzaka, E., Welzel, G., Wenz, F., Hofheinz, R. D., & Mai, S. (2015). Acute small-bowel toxicity during neoadjuvant combined radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer: determination of optimal dose-volume cut-off value predicting grade 2–3 diarrhoea. *Radiation Oncology*, 10, 1-7.
95. Banerjee, R., Chakraborty, S., Nygren, I., & Sinha, R. (2013). Small bowel dose parameters predicting grade  $\geq 3$  acute toxicity in rectal cancer patients treated with neoadjuvant chemoradiation: an independent validation study comparing peritoneal space versus small bowel loop contouring techniques. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 85(5), 1225-1231.
96. Appelt, A. L., Bentzen, S. M., Jakobsen, A., & Vogelius, I. R. (2015). Dose-response of acute urinary toxicity of long-course preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *Acta Oncologica*, 54(2), 179-186.
97. Jaal, J., & Dörr, W. (2006). Radiation-induced damage to mouse urothelial barrier. *Radiotherapy and Oncology*, 80(2), 250-256.
98. Oliveira, P. D., Tarricone, R., & Guzman, S. A. (2014). Glycosaminoglycan-replenishment therapy: rationale for use and current evidence. *EMJ Urol*, 1, 41-47.



99. Dellis, A., Papatsoris, A., Kalentzos, V., Deliveliotis, C., & Skolarikos, A. (2017). Hyperbaric oxygen as sole treatment for severe radiation-induced haemorrhagic cystitis. *International braz j urol*, 43, 489-495.
100. Arbea, L., Ramos, L. I., Martínez-Monge, R., Moreno, M., & Aristu, J. (2010). Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) vs. 3D conformal radiotherapy (3DCRT) in locally advanced rectal cancer (LARC): dosimetric comparison and clinical implications. *Radiation oncology*, 5(1), 1-9.
101. Bosch, P. C., & Bosch, D. C. (2014). Treating interstitial cystitis/bladder pain syndrome as a chronic disease. *Reviews in urology*, 16(2), 83.
102. Grodsky, M. B., & Sidani, S. M. (2015). Radiation proctopathy. *Clinics in colon and rectal surgery*, 28(02), 103-111.
103. Gérard, J. P., Conroy, T., Bonnetain, F., Bouché, O., Chapet, O., Closon-Dejardin, M. T., ... & Bedenne, L. (2006). Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *Journal of clinical oncology*, 24(28), 4620-4625.
104. Cotti, G., Seid, V., Araujo, S., Kiss, D. R., & Habr-Gama, A. (2003). Conservative therapies for hemorrhagic radiation proctitis: a review. *Revista do Hospital das Clínicas*, 58, 284-292.
105. Hille, A., Schmidberger, H., Hermann, R. M., Christiansen, H., Saile, B., Pradier, O., & Hess, C. F. (2005). A phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study of misoprostol rectal suppositories to prevent acute radiation proctitis in patients with prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 63(5), 1488-1493.
106. Jahraus, C. D., Bettenhausen, D., Malik, U., Sellitti, M., & Clair, W. H. S. (2005). Prevention of acute radiation-induced proctosigmoiditis by balsalazide: a randomized, double-blind, placebo controlled trial in prostate cancer patients. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 63(5), 1483-1487.
107. Hallgren, T., Fasth, S., Delbro, D. S., Nordgren, S., Öresland, T., & Hulten, L. (1994). Loperamide improves anal sphincter function and continence after restorative proctocolectomy. *Digestive diseases and sciences*, 39, 2612-2618.
108. Weiner, J. P., Wong, A. T., Schwartz, D., Martinez, M., Aytaman, A., & Schreiber, D. (2016). Endoscopic and non-endoscopic approaches for the management of radiation-induced rectal bleeding. *World journal of gastroenterology*, 22(31), 6972.
109. Huang, E. H., Pollack, A., Levy, L., Starkschall, G., Dong, L., Rosen, I., & Kuban, D. A. (2002). Late rectal toxicity: dose-volume effects of conformal radiotherapy for prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 54(5), 1314-1321.
110. Michalski, J. M., Bae, K., Roach, M., Markoe, A. M., Sandler, H. M., Ryu, J., ... & Cox, J. D. (2010). Long-term toxicity following 3D conformal radiation therapy for prostate cancer from the RTOG 9406 phase I/II dose escalation

- study. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 76(1), 14-22.
111. Wachter, S., Gerstner, N., Goldner, G., Pötzi, R., Wambersie, A., & Pötter, R. (2001). Rectal sequelae after conformal radiotherapy of prostate cancer: dose-volume histograms as predictive factors. *Radiotherapy and Oncology*, 59(1), 65-70.
  112. Peters III, W. A., Liu, P. Y., Barrett, R. J., Stock, R. J., Monk, B. J., Berek, J. S., ... & Alberts, D. S. (2000). Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 55(8), 491-492.
  113. Harrison, L., Shasha, D., Shiaoava, L., White, C., Ramdeen, B., & Portenoy, R. (2001, April). Prevalence of anemia in cancer patients undergoing radiation therapy. In *Seminars in oncology* (Vol. 28, pp. 54-59). WB Saunders.
  114. Fliedner, T. M., Graessle, D., Paulsen, C., & Reimers, K. (2002). Structure and function of bone marrow hemopoiesis: mechanisms of response to ionizing radiation exposure. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*, 17(4), 405-426.
  115. Albuquerque, K., Giangreco, D., Morrison, C., Siddiqui, M., Sinacore, J., Potkul, R., & Roeske, J. (2011). Radiation-related predictors of hematologic toxicity after concurrent chemoradiation for cervical cancer and implications for bone marrow-sparing pelvic IMRT. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 79(4), 1043-1047.
  116. Babaeipour, V., Khanchezar, S., Mofid, M. R., & Abbas, M. P. H. (2015). Efficient process development of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rh-GCSF) production in *Escherichia coli*. *Iranian biomedical journal*, 19(2), 102.
  117. Mehdi Sharifi, T., Ali Akbar, H., & Hamid Rajabi, M. (2013). Human granulocyte colony-stimulating factor [hG-CSF] expression in plastids of *lactuca sativa*.
  118. Garcia-Barros, M., Paris, F., Cordon-Cardo, C., Lyden, D., Rafii, S., Haimovitz-Friedman, A., ... & Kolesnick, R. (2003). Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis. *Science*, 300(5622), 1155-1159.
  119. Poon, M., Dennis, K., DeAngelis, C., Chung, H., Stinson, J., Zhang, L., ... & Chow, E. (2014). A prospective study of gastrointestinal radiation therapy-induced nausea and vomiting. *Supportive Care in Cancer*, 22, 1493-1507.
  120. Dennis, K., De Angelis, C., Jon, F., Lauzon, N., Pasetka, M., Holden, L., ... & Chow, E. (2014). Aprepitant and granisetron for the prophylaxis of radiotherapy-induced nausea and vomiting after moderately emetogenic radiotherapy for bone metastases: a prospective pilot study. *Current Oncology*, 21(6), 760-767.



## Kanserde Kök Hücre Tedavisi Yan Etkileri Yönetimi

**Doç. Dr. Hatice Terzi**

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları A.D., Hematoloji B.D.,  
ORCID ID: 0000-0003-3471-1305

### ÖZET

*Kök hücreler kendini yenileyebilen, sistem ve organlara farklılaşabilen, sayısız çoğalabilen, farklılaşmamış hücrelerdir. Hematopoietik kök hücreler ise multipotenttir, kendilerini yenileyebilme ve tüm kan hücre serilerine dönüşebilme kapasitesine sahiptirler. Kök hücre nakli günümüzde birçok malign olan ve olmayan hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Kök hücreler farklı bir kişiden veya kişinin kendisinden alınarak hastaya intravenöz infüzyon yolu ile verilir. Günümüzde iyi donör seçimi, hastaya uygun hazırlık rejimlerinin verilmesi ve komplikasyonları önlemek ya da oluşan komplikasyonları doğru yönetmek sayesinde kök hücre nakli ile artık yüz güldürücü sonuçlar elde edilmektedir.*

**Anahtar Kelimeler:** Kök hücre, nakil, komplikasyon

### ABSTRACT

*Stem cells are undifferentiated cells that can renew themselves, differentiate into systems and organs, multiply innumerable. Hematopoietic stem cells, on the other hand, are multipotent, capable of renewing themselves and transforming into all blood cell lines. Stem cell transplantation is currently used in the treatment of many malignant and non-malignant diseases. Stem cells are taken from a different person or from the person and given to the patient by intravenous infusion. Today, thanks to good donor selection, giving appropriate preparation regimens to the patient, and preventing complications or managing complications correctly, satisfactory results are now obtained with stem cell transplantation.*

**Keywords:** Stem cell, transplantation, complication

### GİRİŞ

Kök hücreler, çok hücreli organizmalarda, olgun hücrelerde bulunmayan asimetrik bölünme özelliği sayesinde farklı hücre tiplerine farklılaşabi-

len ve aynı kök hücrenin daha fazlasını üretmek için süresiz olarak bölünebilen farklılaşmamış veya kısmen farklılaşmış olan hücrelerdir. Kök hücreler, kendini yenileme, farklı hücre tiplerine dönüşebilme yeteneğine sahip ve yamalanma (engraftment) yapabilen klonal hücrelerdir (1).

### Hematopoietik Kök Hücre Nakli

Hematopoietik kök hücre nakli (HKHN), malign hematolojik, non malign hematolojik hastalıklarda (kemik iliği yetmezlikleri, immün yetmezlikler gibi), solid tümörlerde ve bazı metabolik hastalıklarda kür amacı ile hematopoietik kök hücrelerin özel yöntemlerle bir kişiden toplanarak aynı kişiye ya da başka bir kişiye yüksek doz kemoterapi ± radyoterapi sonrasında santral katater yolu ile nakledilmesi işlemidir (2). Tablo 1’de hematopoietik kök hücre nakli endikasyonları verilmiştir (3). HKHN, otolog ve allojenik hematopoietik kök hücre nakli olmak üzere iki şekilde yapılabilmektedir. Otolog hematopoietik kök hücre nakli, bireyin kendinden toplanan kök hücrelerin tekrar kişinin kendisine verilmesi işlemidir. Allojenik hematopoietik kök hücre nakli ise kök hücrelerin başka bir kişiye nakledilmesi işlemidir. Allojenik kök hücre naklinde de otolog nakilde olduğu gibi nakil öncesi yüksek doz kemoterapotik ± radyoterapi içeren hazırlık rejimi uygulanır. Bu yöntem ile malign hastalıklarda kötü huylu klonun ortadan kaldırılması, nakledilecek hücrelere kemik iliğinde yer açılması ve kök hücre reddinin önlenmesi amaçlanır (4).

**Tablo 1. Hematopoietik kök hücre nakli endikasyonları**

Otolog kök hücre nakli	Allojenik kök hücre nakli
<b>Malign</b>	<b>Malign</b>
Multipl Myelom	Akut Myeloid Lösemi
Hodgkin Lenfoma	Akut Lenfoblastik Lösemi
Non-Hodgkin Lenfoma	Kronik Myeloid Lösemi
Akut Myeloid Lösemi	Myelodisplastik Sendrom
Nöroblastoma	Hodgkin Lenfoma
Over kanseri	Non-Hodgkin Lenfoma
Germ hücreli tümör	Myeloproliferatif Hastalıklar
	Kronik Lenfositik Lösemi
	Multipl Myelom
	Juvenil Kronik Myeloid Lösemi
<b>Diğer Hastalıklar</b>	<b>Diğer Hastalıklar</b>
Otoimmün Hastalıklar	Aplastik Anemi
	Orak Hücreli Anemi
	Talassemi Major
	Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri

Ciddi Kombine İmmün Yetersizlik
Wiscott-Aldrich Sendromu
Fanconi Anemisi
Blackfan-Diamond Anemisi
Doğumsal Metabolik Hastalıklar

### Hematopoietik Kök Hücre Kaynakları

Daha önceden kök hücre kaynağı olarak kemik iliği sıklıkla kullanılırken, artık günümüzde bunun yerini periferik kan almıştır. Günümüzde 3 farklı hematopoietik kök hücre kaynağı bulunmaktadır.

**1. Kemik İliği:** Genel anestezi altında ameliyathane koşullarında krista iliakadan kemik iliği alınır. Periferik kan ile dilüe olma olasılığı nedeniyle farklı alanlardan her seferinde 3-5 ml miktarda kemik iliği aspirasyonu yapılır. Ürün miktarı alıcının vücut ağırlığına göre kilogram başına  $2 \times 10^8$  hücre veya 10-20 ml'dir (5). Kemik iliği toplanması (harvesting), güvenli bir işlem olup, ciddi yan etkiler nadirdir.

**2. Periferik Kan:** Hematopoietik kök hücrelerin periferik kanda da bulunduğu belirlenmesi ile periferik kök hücre nakli yapılmaya başlanmıştır. Normal koşullarda periferik kanda kök hücre sayısı az olduğundan Granülosit - Coloni Stimulan Faktör (G-CSF) 10 mcg/kg/gün şeklinde 4-6 gün uygulanır. Böylece kemik iliğinden kana kök hücre geçişi artırılır. Ardından aferez cihazı ile kök hücreler toplanır. Bu yöntem ile kemik iliğinden iki kat fazla sayıda kök hücre toplanır. Alıcıda engraftman daha hızlı olur. Alıcıda Akut graft versus host hastalığı (GVHH) riski daha fazla olup, febril nötrope ni ve hastalık nüks oranları kemik iliği kaynaklı olana göre daha azdır (6). Yeterli hücre miktarı ile ilgili karar CD34 pozitif hücre sayısına göre verilir, CD34 pozitif hücre oranı ml'deki lökosit sayısı ile çarpılır. Hızlı ve kalıcı bir engraftman sağlanması için kilogram başına CD34+ içeriği en az  $>2-5 \times 10^6$  olmalıdır. Toplanan periferik kök hücre mümkünse hemen infüze edilir. Hemen infüze edilmesi mümkün değilse, toplanan kök hücre dondurulur ve  $-190^\circ\text{C}$  de saklanır, gerektiği zaman da  $37^\circ\text{C}$ 'de eritilerek infüze edilir (4).

**3. Kordon Kanı:** Doğum esnasında plasentada bulunan umbilikal venden toplanan umbilikal kord kanı, zengin bir hematopoietik kök hücre kaynağıdır. Kordon kanındaki kök hücre miktarı kemik iliğine göre daha az olduğu için engraftman daha geç olmaktadır. Ancak bu tip kök hücre ile nakil, doku reddi, sitomegalovirus (CMV) ve viral enfeksiyon bulaşı ve doku uyumu gerekliliği açısından daha avantajlıdır (7).

### **Kök Hücre Nakli Çeşitleri**

HKHN, kemik iliği, periferik kan veya kordon kanından elde edilen kök hücrelerin toplanması ve hazırlama rejimi sonrasında alıcıya santral yolla verilmesidir. Günümüzde, malign/malign olmayan hematolojik hastalıklarda, bazı solid organ tümörlerinde ve otoimmün kökenli hastalığın tedavisinde HKHN kullanılmaktadır. Üç tip HKHN vardır.

**1. Otolog Kök Hücre Nakli:** Hastanın kendi kök hücreleri toplanır, dondurularak saklanır. Hastaya öncelikle yüksek dozda kemoterapi ve/veya radyoterapi verilerek hem kemik iliğinin baskılanması sağlanır hem de tümör hücreleri ortadan kaldırılır. Ardından toplanan kök hücreler hastaya verilir. Otolog kök hücre naklinin en sık endikasyonları, Multiple Myelom, Hodgkin Lenfoma, Non Hodgkin Lenfomadır (8).

**2. Allojenik Kök Hücre Nakli:** HLA uyumlu donörden toplanan kök hücrelerin hastaya verilmesine allojenik kök hücre nakli denir. Allojenik kök hücre nakil kararı hastanın yaşı, komorbid hastalıkları, hastalığın tanısı, uygun donör varlığı gibi faktörler ile verilir. Uygun donör, HLA uyumunun olması anlamına gelmektedir. HLA-A, HLA-B, HLA-C ve HLA-DR antijen lokuslarının uyumu nakil için önemlidir. Hastaya hazırlama rejimi (kemoterapi ± radyoterapi) verildikten sonra toplanan kök hücreler santral venöz yolla verilir. Kök hücrelerin alıcının kemik iliğine yerleşerek sağlıklı hücreler üretmeye başlaması beklenir. Allojenik kök hücre naklinde GVHH gelişme riski ve buna bağlı mortalite/morbidite otolog kök hücre naklinden daha fazladır. Hastada GVHH gelişmesini önlemek amacı ile immünsüpresif tedavi protokolleri de verilir. Yine de GVHH gelişmesi bazen engellenememektedir. Allojenik kök hücre nakli, vericinin HLA uyumuna göre HLA tam uyumlu, uyumsuz, haploidentik olarak sınıflandırılır (9).

**3. Singenik Kök Hücre Nakli:** Kök hücre nakli, hastanın ikiz kardeşinden yapılıyor ise buna singenik nakil adı verilir. Bu nakil tipinde tüm genetik özellikler ve HLA antijenleri, hasta ve vericilerde aynıdır. Bu tip kök hücre naklinde, GVHH veya graft versus tümör etkisi beklenmez (10).

### **Hematopoietik Kök Hücre Naklinin Komplikasyonları**

Kök hücre nakline bağlı komplikasyonlar, son derece yüksek mortaliteye neden olur. Ancak son yıllarda önleyici tedaviler, erken tanı ve destek tedaviler ile mortalite oranları azalmaktadır. Nakil sonrası komplikasyonlar erken veya geç dönem olarak sınıflandırılabilir. Erken dönem komplikasyonlar, ilk gün ve haftalar içinde, geç dönem komplikasyonlar ise 80-100. günden sonra ortaya çıkar.

## 1. Erken dönem komplikasyonları

### 1.1. Akut GVHH

Akut GVHH, allojenik kök hücre nakli sonrası sıklıkla görülen çok ciddi bir komplikasyondur. Donör ile alıcı HLA grupları tam uyumlu olmasına rağmen nakil sonrası %30-50 arasında akut GVHH tablosu ortaya çıkabilir (11). Akut GVHH'de en sık cilt tutulumu olur. Tipik cilt tutulumu yüz, boyun, avuç içi ve ayak tabanlarını içeren makülopapüller döküntüdür. Bazen eritrodermi şeklinde tüm vücudu etkileyebilir. Ağır olgularda büllöz tutulum olabilir. Cilt tutulumunda tipik histolojik bulguları arasında dermal kriptaların tabanında apoptoz, diskeratoz bulunmakla beraber perivasküler alanda veya diskeratotik keratinositlere bitişik olarak lenfosit infiltrasyonu vardır. Akut GVHH'de ikinci en sık görülen tutulum yeri gastrointestinal sistemdir (GİS) (11). Üst GİS tutulumunda bulantı, kusma, anoreksi, kilo kaybı; alt GİS tutulumunda abdominal kramp, kanlı veya kansız ishal ortaya çıkabilir. Gastrointestinal sistemde karaciğer tutulumu da görülebilir (ön planda kolestatik enzim yüksekliği olur). Kesin tanı için karaciğer biyopsisi yapmak gerekebilir (12). Tablo 2'de akut GVHH'nin evrelemesi verilmiştir (13).

### Akut GVHH tedavisi:

Akut GVHH yönetimi profilaksi ve tedavi olarak iki başlıkta değerlendirilmelidir. Profilakside, T hücre depleasyonu veya farmakolojik olarak immünsüpresyon yapılır. Profilaksinin bel kemiğini, kalsinörin inhibitörü (genellikle siklosporin) ve metotreksat oluşturur. Akut GVHH'de standart tedavide siklosporin ile kombine kısa süreli metotreksat önerilmektedir. Önerilen metotrexat dozu 1. gün 15 mg/m<sup>2</sup> sonraki 3., 6. ve 11. günlerde 10 mg/m<sup>2</sup>'dir. Siklosporin ise 3-5 mg/kg dozunda başlanır ve plazma siklosporin düzeyi takip edilerek doz titrasyonu yapılır. İstenilen plazma siklosporin düzeyi 100-300 mg/L'dir.

Akut GVHH bulguları varsa, tedavi kararı için hastalığın derece ve ilerleme hızı göz önünde bulundurulmalıdır (14). Hızlı ilerleyen GVHH bulguları veya kanıtlanmış karaciğer ve GİS tutulum varlığı hızlı tedavi kararı gerektirir. Evre 0 akut GVHH da hasta tedavisiz takip edilebilir. Evre 1 deri GVHH; topikal steroidli pomadlar, nemlendiriciler ve antihistaminikler önerilmektedir. Dirençli olgularda topikal kalsinörin inhibitörleri de kullanılabilir (15). Evre 2 veya daha ağır akut GVHH'de sistemik tedavi başlanmalıdır. Standart tedavi 1-2 mg/kg/gün metilprednizolondur. Günlük dozu iki öğüne bölünmeli ve en az 7 gün tam dozda verilmelidir. Sistemik tedavide kalsinörin inhibitörleri de verilmelidir. Siklosporin ise 3-5 mg/kg dozunda başlanır. Plazma siklosporin düzeyi takip edilerek doz titrasyonu yapılır. Kalsinörin inhibitörlerinin terapötik aralıkta olup olmadığı kontrol edilmelidir. İsteni-

len plazma siklosporin düzeyi 100-300 mg/L'dir. Gastrointestinal akut GVHH bulguları varsa, bağırsaktan emilimi olmayan oral budesonid gibi steroidler sistemik steroid tedavisine eklenebilir. Steroid refrakter akut GVHH'de de Anti-Timosit Globulin, T hücre depleasyonu özelliği nedeniyle kullanılabilir. ATG, ardışık beş gün boyunca 2-10 mg/kg/gün dozunda intravenöz olarak verilir. Ekstrakorporeal fotoferez, immüno-supresyon veya enfeksiyon riskini artırmadan immünomodülasyon (İmmünomodülasyon, immün sistemin çeşitli farmakolojik ajanlarla düzenlenmesi anlamına gelir. Bu immün sistemin uyarılması ya da baskılanması şeklinde olabilir) ile özellikle deri akut GVHH'de kullanılmaktadır, karaciğer ve GİS'teki GVHH'de daha az oranda başarı sağlamaktadır. Mikofenolat mofetil, mTOR inhibitörleri (sirolimus) steroid yanıtız olgularda bir diğer alternatiftir. Önerilen doz, yetişkinler için günde iki kez 1 gram ve 50 kg altındaki hastalar için günde iki kez 20 mg/kg/gün (Toplam 40 mg/kg/gün dozunda) dır (16). Son yıllarda immüno-modülasyon yapan anti-TNF ilaçlar (infliksımab, etanercept), IL-2 reseptör inhibitörleri, JAK inhibitörleri (ruksolitınib, itasitinib), proteozom inhibitörleri (bortezomib), bruton kinaz inhibitörleri ve rituksımabın akut GVHH'de kullanımı araştırılmaktadır (17).

**Tablo 2.** Akut Graft Versus Host Hastalığı Evrelemesi (Modifiye Keystone Kriterleri)

EVRE	DERİ	KARACİĞER	GİS
0	0	Total bilirubin <2 mg/dl	<500 ml / gün diyare
1	<%25	Total bilirubin 2-3 mg/dl	≥500 mL/gün diyare, ya da histolojik bulgu** 10-15 mL/kg/gün ile beraber devamlı bulantı
2	%25-50	Total bilirubin 3.1-6 mg/dl	≥1.000 mL/gün diyare
3	>%50	Total bilirubin 6.1-15 mg/dl	≥1.500 mL/gün diyare
4	Yara/bül oluşumu	Total bilirubin >15 mg/dl	Ciddi karın ağrısı+/-ileus

## 1.2. Engraftman Yetersizliği

Verilen kök hücrelerin konakçıda yerleşerek yeni hematopoietik hücre serilerini oluşturmaya başlamasına ve sitopeninin düzelmesine “engraftman” denir. Engraftman süresi, nakil sonrası 7-21 gün arasında değişir. Nötrofil engraftmanı; desteksiz şekilde mutlak nötrofil sayısının ardışık üç gün  $\geq 500/\text{mm}^3$  olduğu veya  $1000/\text{mm}^3$  olduğu ilk gün olarak tanımlanır. Trombosit engraftmanı desteksiz üç gün  $\geq 20.000 /\text{mm}^3$  olduğu veya  $50.000/\text{mm}^3$



olduğu ilk gün olarak tanımlanır. Engraftman yetersizliği, kök hücre naklinin 42. gününden sonra hala mutlak nötrofil sayısının  $<500/\text{mm}^3$  olması olarak tanımlanır. Engraftman yetersizliğine, yetersiz sayıda kök hücre infüzyonu, donör HLA doku grubu uyumsuzluğu, ciddi enfeksiyonlar, veno-okluziv hastalık, T hücre sayısını azaltan işlemler, yetersiz hazırlama rejimi, ilaç toksisitesi gibi faktörler neden olabilir (18).

### 1.3. Engraftman sendromu

Engraftment sendromu (ES), nötrofil engraftmanının başladığı ilk 72-96 saat içerisinde ensefalopati, ateş, deri döküntüsü, akciğer ödemi, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu ile karakterize bir komplikasyondur. Akut GVHH ile ayırıcı tanısını yapmak çok zordur (19). Engraftman sendromu hem olog hem de allojenik HKHN'lerinde ortaya çıkabilmekle birlikte olog KHN'de daha sık görülmektedir (20). Risk faktörleri yüksek miktarda CD34+ kök hücre infüzyonu ve lökosit sayısında ani artış olması, G-CSF kullanımı, radyoterapi öyküsü, kullanılan bazı ilaçlardır (busulfan, siklofosfamid, fludarabin ve etoposid kullanımı, amfoterisin). Engraftman sendromu tanısı için üç major veya iki major ile bir minor kriterin varlığı tanı koydurucudur (20). Tablo 3' de majör ve minör kriterler verilmiştir.

**Tablo 3.** Engraftman sendromu tanı kriterleri

Major kriterler	Minör kriterler
Tanımlanmış enfeksiyon etyolojisi olmaksızın ateşin $38.3\text{ }^{\circ}\text{C}$ ve üzerinde olması	Total bilirubinin $2\text{ mg/dL}$ 'den veya transaminaz seviyelerinin iki katından yüksek olması
Vücut yüzey alanının %25'inden fazlasını kapsayan tedavi ve enfeksiyon ilişkisiz eritrodermik döküntü	Serum kreatinin seviyesinin bazal değerlere göre iki katından fazla artması
Diffüz akciğer infiltrasyonu	Bazal ağırlığa göre %2.5'dan fazla kilo artışı
Hipoksik non-kardiyojenik pulmoner ödem	Açıklanamayan geçici ensefalopatidir

**Engraftman sendromu tedavisi:** Diürezin sağlanması ve özellikle akciğer semptomları olan hastalarda kortikosteroidlerin kullanımı, engraftman sendromunda tedavinin temel taşıdır. ES kendi kendini sınırlayabilir ve vakaların üçte birinde tedaviye gerek kalmaz. Yüksek ateş ( $39\text{ }^{\circ}\text{C}$  üzerine çıkması) ve ciddi akciğer semptomları tedavi endikasyonudur. Tedavi olarak steroid ve diüretikler yanında ateş düşürücü, oksijen gibi destekleyici tedaviler kullanılır. Ciddi akciğer semptomları varlığında alternatif steroid uygulama şekli ; üç gün  $1\text{ gr/gün}$  metilprednisolonu takiben üç gün süre ile  $500\text{ mg/gün}$  verilip dozu azaltılarak kesilebilir (21).

#### 1.4. Hepatik sinüzoidal tıkanıklık sendromu (HSTS)

Hepatik Sinüzoidal Tıkanıklık Sendromu (HSTS), hepatomegali, asit, hiperbilirubinemi ile karakterize bir hastalıktır. Sinüzoidal obstrüksiyonun ardından inflamasyon, hepatosit nekrozu ve ilerleyen dönemlerde karaciğer fibrozisi gelişir. İleri yaş, metabolik sendrom, HLA uyumsuz donör, akraba dışı donör, miyeloablative hazırlık rejimleri, yüksek doz busulfan içeren rejimler, altta yatan kronik karaciğer hastalığı, demir yüklenmesi, hemakromatoz C282Y alleli taşıyıcısı olmak, ikinci kez nakil yapılması risk faktörleridir. Nakil sonrası ilk 3 haftada  $\geq$  %2 kilo artışı, sağ üst kadranda ağrısı, hepatomegali, asit ve hiperbilirubinemi oluşur. Birçok hastada diğer organ ve sistemlerde de yetmezlikler görülebilir (22). Tanıyı olabildiğince erken koymak için risk faktörlerini önceden belirlemek oldukça önemlidir, tanı geciktikçe mortalite oranları artar.

HSTS tanısı klinik olarak konulmaktadır. Tanısını koymak için Modifiye Seattle ve Baltimore kriterlerini içeren Avrupa Kan ve İlik Nakli Derneği (EBMT) 2015 kriterleri kullanılmaktadır (23). Tablo 4'de HSTS tanı kriterleri verilmiştir.

**Tablo 4.** Hepatik sinüzoidal tıkanıklık sendromu EMBT tanı kriterleri

<b>Klasik HSTS (Kök hücre nakli ilk 21. günü)</b>	<b>Geç HSTS (Kök hücre nakli 21. gün sonrası)</b>
Bilirubin $\geq$ 2 mg/dL ve en az iki kriter sağlanmış olmalı;	Klasik HSTS 21. gün sonrası ya da,
	Histolojik gösterilmiş HSTS ya da,
	En az iki kriter sağlanmış olmalı;
- Ağrılı hepatomegali	Bilirubin $\geq$ 2 mg/dL
- > % 5 vücut ağırlık artışı	- Ağrılı hepatomegali
- Asit	- > % 5 vücut ağırlık artışı
	- Asit ve HSTS hemodinamik olarak ve/veya ultrason ile gösterilmiş olması

#### HSTS'yi önleyici tedaviler;

**-Ursodeoksikolik asit:** Ursodeoksikolik asit, hidrofilik safra tuzu olup, allojenik kök hücre nakli yapılacak hastalar için hazırlık rejiminin ilk günü başlanıp nakil sonrası üç ay 12 mg/kg veya 600 mg/gün iki doza bölünerek kullanılabilir (23).

**-Heparin:** 100 ünite/kg heparin infüzyonunun kök hücre nakli hazırlık rejiminin ilk gününden engraftmana kadar verilmesinin, HSTS oranını azalttığı yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur (23).

**-Defibrotid:** Vasküler endoteli korur ve rejenerasyonunda rol alır, trombosit adezyon ve agregasyonunu azaltır, fibrinolitik ve antitrombotik

etkisi vardır. Profilaksi için 4x6,25 mg/kg/gün intravenöz yolla iki saat infüzyon ile kök hücre nakli hazırlık rejimi ile birlikte başlanıp nakil sonrası 30. güne kadar kullanılması önerilir (24).

#### **HSTS tedavisi:**

**-Defibrotid:** Hem pediatrik hem de erişkin hastada, 4x6,25 mg/kg dozunda intravenöz yoldan iki saat infüzyon ile en az 21 gün uygulanır. HSTS'nin belirti ve bulguları gerilemez ise 60. güne kadar kullanılmalıdır. En önemli yan etkileri, ishal, bulantı, kusma, hipotansiyon, burun kanamasıdır. Aktif kanaması olan ya da antikoagülan/fibrinolitik tedavi alan hastalarda kontrendikedir (25).

**-Destek tedavisi:** Hastanın günlük aldığı-çıkardığı sıvı takibi yapılır. Asiti azaltma amacı ile diüretik tedavisi verilebilir. Sodyum kısıtlaması yapılabilir. Diüretik tedaviye dirençli hastalarda terapötik parasentez, hemodiyaliz veya hemofiltrasyon gerekebilir. Hastanın ağrıları için de analjezik verilmelidir (26).

**- Diğer:** Destek tedavisi ve defibrotide yanıt vermeyen hastalarda transjuguler portosistemik intrahepatik şant tedavisi ya da karaciğer nakli de düşünülmalıdır (27).

### **1.5. Üriner sistem komplikasyonları**

Kullanılan kemoterapötik ajanların toksik etkileri, kalsinörin inhibitörleri, radyasyona bağlı hasar, hipertansiyon, GVHH ile beraber görülen immün mekanizmalar nedeniyle kök hücre nakli yapılan hastalarda üriner sistem komplikasyonları sıktır. Hemorajik sistit, bu hastalarda çok sık görülen bir komplikasyondur. Hastalarda, hematüri, dizüri, pollaküri, suprapubik bölgede ağrı gibi şikayetler vardır. Görülme sıklığı profilaksi verilip verilmemesine göre %5-70 arasında değişmektedir. Kök hücre naklinin erken döneminde sıklıkla kullanılan siklofosamid/ifosfamidin toksik metaboliti olan akroleinin üriner sistem toksisitesinden dolayı hemorajik sistit tablosu görülmektedir. Geç dönemde yani kök hücre naklinden haftalar ya da aylar sonra gözlenen hemorajik sistit ise daha çok virüsler, GVHH ya da daha önce geçirilmiş hemorajik sistite bağlıdır (28). Hemorajik sistit varlığında, obstrüktif üropati, hidronefroz, tübülointerstisyel nefrit, akut böbrek yetmezliği ve mesane perforasyonu gibi komplikasyonlar görülebilir.

#### **Önlem:**

Etkili profilaktik rejimler arasında sürekli mesane irrigasyonu, hidrasyon, parenteral veya oral mesna (2-merkaptotanol sodyum sülfonat, bir sülfidril bileşiği) bulunmaktadır. Siklofosamid bazlı rejimlerde mesna profi-

laktik olarak kullanılmaktadır. Hidrasyon için önerilen günlük doz 3 L/m<sup>2</sup>'dir. Mesnanın günlük dozu, intravenöz olarak uygulanan siklofosfamidin günlük dozunun 1-1,5 katı şeklinde olmalıdır. Bu yöntemle idrar miktarı artırılarak idrardaki akrolein konsantrasyonu azaltılarak mesaneye temas süresi de kısalmıştır (29).

### **Tedavi:**

Öncelikle kanamaya eğilim oluşturabilecek trombositopeni gibi faktörler düzeltilmelidir. Makroskopik hematüri varsa hidrasyon ve mesane irrigasyonu esas tedavidir. Aminokaproik asit gibi prokoagülan ajanlar mesane içinde pıhtı oluşumunu artırabileceğinden kontrendikedir. Diğer tedavi yöntemleri, hiperbarik oksijen tedavisi, konjüge östrojenler, pentosan polisülfatır (antikoagülan ve fibrinolitik etkili). Kontrol altına alınmayan olgularda, cerrahi olarak mesane içine balon yerleştirilebilir ya da vesikal veya internal iliak arterlerin selektif embolizasyonu yapılabilir. BK (polyoma hominis) virüs veya adenovirüse bağlı hemorajik sistitte sistemik veya mesane içi siddetli tedavi faydalı olabilir. Siprofloksasinin de viral replikasyonu azaltıp, BK virüsünü kantitatif olarak azalttığı gösterilmiştir (30).

### **1.6. Kardiyovasküler Komplikasyonlar**

Kök hücre naklinin erken döneminde ortaya çıkan kardiyak toksisite ölümcül olabilir. Erken dönemde en sık kardiyak komplikasyonlar, kalp yetmezliği, kardiyak tamponad, kardiyak aritmilerdir. Erken komplikasyonlar, alıcının nakil öncesi sağlık durumu, kardiyak komorbidite ve hazırlık rejimlerine bağlıdır. Alıcının yaşı arttıkça mortalite ve morbidite oranı da artmaktadır. En sık görülen aritmiler, atriyal fibrilasyon, atriyal flutter, supraventriküler taşikardilerdir. Alıcının yaşının ileri olması, başlangıç ejeksiyon fraksiyonunun düşük olması, renal fonksiyon bozukluğunun olması ve antrasiklin bazlı rejimlerin kullanılması predispozan faktörlerdir (31). Yine nakil öncesi rejimlerde yüksek doz siklofosfamid kullanımı, myokardiyal nekroz ve perikardiyal effüzyona neden olabilir. Erken dönem kardiyak komplikasyonların önlenmesi için, nakil öncesi hastanın kardiyak açıdan iyi değerlendirilmesi ve kardiyotoksik ajanların mümkün ise protokollerden çıkarılması önerilmektedir.

### **1.7. Enfeksiyöz Komplikasyonlar**

Kök hücre nakli sonrası mortalitenin en önemli nedenlerinden biri de enfeksiyonlardır. Kullanılan kök hücre kaynağı ve kullanılan immünsüpresif ajanlar enfeksiyona yatkınlığa neden olurlar. Ayrıca, hastanın yaşı, komorbidite varlığı, bakteriyel kolonizasyon, alıcı-verici arasındaki HLA uyumu

mu, engraftman süresi, GVHH varlığı etkileyen diğer faktörlerdir. Kök hücre nakli öncesinde verilen myeloablatif rejimler uzun süreli pansitopeniye, yine oral kavite ve gastrointestinal sistemde mukozal hasara ve mikroorganizmaların translokasyonuna neden olmaktadır (32).

Enfeksiyonlar nakil sonrası, 15-45. günler arasında (Pre-engraftman dönemi) nakil öncesi kullanılan hazırlık rejimlerine bağlı nötropeni ve mukozal hasar nedeniyle çoğunlukla gastrointestinal sistemdeki bakterilerin translokasyonlarına bağlı ortaya çıkar. Nötropeni uzun sürerse fungal enfeksiyon sıklığı da artmaktadır. Profilaktik antibiyotik ve antifungal kullanımı ile bu durum engellenmektedir. Yine bu hastalarda Herpes Simplex Virüs (HSV) aktivasyonları da görülebilmektedir (33).

Nakil sonrası 15-45. günler ile 100. gün arasında (Post-engraftman dönemi), GVHH nedeniyle kullanılan immünsüpresif ajanlara bağlı enfeksiyon sıklığı artmaktadır. Bu dönemde bakteriyel enfeksiyondan ziyade viral enfeksiyonlar sıklıkla görülmektedir. Pneumocystis jirovecii ve aspergillus enfeksiyonları sık görülmektedir (34).

#### **Antibiyotik profilaksisi:**

Allojenik kök hücre naklinde, naklin yapıldığı günden itibaren ilk febril nötropeni atağına (Febril nötropeni tedavisinden aşağıda bahsedilmiştir) kadar ya da hasta nötropeniden çıkana kadar levofloksasin 500 mg/gün kullanılır (34). Hastada kinolon allerjisi veya intoleransı varsa, intravenöz sefepim tercih edilebilir. Ateş varlığında kültür örnekleri alındıktan sonra hastane florası göz önüne alınarak uygun intravenöz antibiyotik tedavisi başlanmalıdır (35, 36).

#### **Antifungal profilaksi:**

HKHN sonrası fungal enfeksiyonlar için verilen profilaksilerin amacı organ tutulumu ile giden invaziv fungal enfeksiyonların engellenmesidir. Allojenik HKHN'nde fungal enfeksiyon riski erken dönemde daha çok nötropeni, geç dönemde de GVHH ile ilişkilidir. Pre engraftman döneminde flukonazol kullanımı invaziv kandidiyazis riskini azaltmaktadır. Allojenik HKHN'de 0. günde 400 mg oral/IV flukonazol başlanmalı ve myeloablatif olmayan nakiller için 75 güne, myeloablatif nakillerde 100. güne kadar devam edilmelidir. GVHH veya yaygın alveoler kanama gibi endikasyonların tedavisi için nakil sonrası yüksek doz steroid tedavisi alan hastalarda ( $\geq 0.4$  mg/kg/gün metilprednizolon eşdeğeri), posakonazol ile profilaksi önerilir. Nakil öncesi invazif aspergilloz öyküsü olan hastalara, vorikonazol veya posakonazol gibi küflere karşı da etkili ajanlar profilaksi amacıyla verilmelidir (37). Pneumocystis jirovecii, immün yetmezliği olan hastalarda, özellikle allo-

jenik HKHN alıcılarında ciddi interstisyel pnömoniye neden olan atipik fırsatçı bir mantardır, artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Bu durumu engellemek için allojenik kök hücre nakli yapılan hastalarda en az 6 ay trimetoprim/sulfametoksazol profilaksisi önerilmektedir (38).

#### **Antiviral profilaksi:**

Kök hücre nakli sonrası latent virüsler reaktive olabilir. Mukozit gelişen hastalarda HSV-1 ve HSV-2 reaktivasyonu olabilir (39). Bu nedenle bu hastalara mukozit düzelene kadar asiklovir ya da valasiklovir profilaktik olarak verilmelidir. Varisella Zoster Virüsü (VZV) reaktivasyonu riski yüksek olan hastalarda da nakil sonrası 1 yıl asiklovir profilaksisi verilmelidir (40). CMV, birçok hücrenin içinde latent kalabilen bir virüstür. Nakil sonrası CMV enfeksiyonunu önlemek mortalite açısından çok önemlidir. Bu nedenle nakil sonrası haftalık olmak üzere 100. güne kadar CMV PCR ile takip edilmesi veya profilaktik olarak günlük gansiklovir başlanması gerekmektedir (41).

#### **Bakteriyel enfeksiyonların tedavisi:**

Febril nötropenik hastaların ampirik tedavisinde eskalasyon ve de-eskalasyon yaklaşımı önerilmektedir. Eskalasyon tedavi yaklaşımı genellikle başlangıç kliniği komplike olmayan, dirençli bakterilerle kolonizasyon ve enfeksiyon hikayesi olmayan hastalarda tercih edilmekle birlikte, ampirik antibiyotik tedavisi Enterobacteriaceae ve Pseudomonas aeruginosa'yı içerecek şekilde (örneğin; seftazidim, piperasilin-tazobaktam, sefepim) verilir. Hastanın kliniğinde bozulma olursa veya dirençli bakteri izole edilirse tedavi spektrumu genişletilir (örneğin; karbapenem ve aminoglikozit kombinasyonu). Hastanın kliniği daha komplike ise de-eskalasyon yaklaşımı kullanılabilir. Bu yaklaşımda, başlangıç ampirik antibiyotik seçiminde en geniş spektrumda (örneğin; karbapenem ve kolistin/aminoglikozit kombinasyonu ve çok ilaca dirençli gram pozitif koklara yönelik antibiyotik) başlanır. Kültür sonuçlarında dirençli bakteri üremez ise tedavi de-eskale edilir (42). Antibiyoterapi spektrumu daraltılır. De-eskalasyon yöntemi, başlangıç kliniği komplike olan, dirençli bakteri ile kolonize/enfeksiyon hikayesi olan ve dirençli mikroorganizmaların sık görüldüğü merkezlerde tercih edilmelidir.

#### **Fungal enfeksiyonların tedavisi:**

Kök hücre nakli sonrasında aspergillus başta olmak üzere invaziv fungal enfeksiyonlar özellikle erken post-engraftman döneminde mortalite artışına neden olabilmektedir. Nötropeni süresi 7 günü aştığında fungal enfeksiyon sıklığı artmaktadır (43). Antifungal profilaksinin yaygınlaşmasından sonra en sık etken olan Candida türleri, yerini Aspergillus türlerine bırak-

mıştır. Antibiyoterapinin 4-7. günleri itibariyle ateşleri devam eden ve nötropeni süresinin 7 günden daha uzun sürmesi beklenen yüksek riskli febril nötropeni hastalarında küfleri de kapsayacak antifungal tedavi başlanması önerilir. Profilaktik antifungal tedavi almayan hastalarda en sık etken *C. Albicans* olduğundan bu etken göz önünde bulundurulmalıdır. Flukonazol profilaksisi alan hastalarda flukonazol dirençli *Candida* türlerini (*C. krusei* ve *C. glabrata*) ve invaziv küf enfeksiyon etkenlerini (en sık *Aspergillus* olmak üzere zigomikozlar ve *fusarium* türleri) kapsayacak şekilde, anti-küf aktivitesi olan azoller (vorikonazol ve itrakonazol) veya amfoterisin B ilk seçeneklerdir (44).

### **Viral enfeksiyonların tedavisi:**

Kök hücre nakli sonrasında sıklıkla morbidite ve mortalite artışına sebep olan virüslere, HSV, VZV, CMV, Epstein-Barr Virus (EBV), respiratuvar virüsler (influenza, parainfluenza, respiratuvar sinsityal virüs, adenovirüs), Human herpes virüs-6 (HHV-6), hepatit B ve hepatit C virüsleridir. Bu hastalara antiviral profilaksi gerekmektedir. HSV1/2 seropozitif olan hastalara mutlaka asiklovir ya da valasiklovir profilaksisi verilmelidir. HSV seropozitif hastada erken dönem reaktivasyonu önlemek için bir ay asiklovir 2x400mg/gün oral ya da 2x250mg/m<sup>2</sup>/gün intravenöz profilaktik olarak verilir. Geç dönem de ise reaktivasyonu engellemek için asiklovir 2x800 mg/gün oral olarak bir yıl önerilir. Valasiklovir ise 2x500 mg/gün dozunda önerilir. HSV enfeksiyon tedavisinde Asiklovir dozları ise; özefajit ya da genital tutulum varsa 3x400 mg /gün dozunda oral 7-10 gün, pnömoni tablosunda günde 3 kez 250 mg/m<sup>2</sup> intravenöz, santral sinir sistemi tutulumu var ise günde 3 kez 750 mg intravenöz asiklovir önerilir (45). VZV seropozitif hastalarda nakil sonrası 1 yıl boyunca veya T hücre baskılayıcı tedavi alanlarda tedavi aldıkları süre sonrası 6. aya kadar asiklovir veya valasiklovir profilaksisi önerilmektedir. VZV reaktivasyonunu önlemek için allojenik HKHN'den sonra bir yıl, otolog KHN'den sonra ortalama bir ay boyunca asiklovir 2x800 mg ya da valasiklovir 2x500 mg kullanımı önerilir. VZV enfeksiyon tedavisinde ise, yüksek doz asiklovir (her 8 saatte bir 10 mg/kg dozunda intravenöz ) önerilir. CMV, kök hücre nakli sonrasında çok sık rastlanan bir enfektif ajandır. CMV hastalarında serolojiye bakılmaksızın haftalık viremi takibi yapılarak viremi saptandığında preemptif tedavi başlanması primer profilaksiye tercih edilmektedir. Profilaksi de gansiklovir 5mg/kg günde iki kez 1-2 hafta önerilir. Primer profilakside kullanılan en etkili ajan gansiklovir olmakla birlikte kemik iliği toksisitesi nedeniyle kullanımı çok tercih edilmemektedir. Profilaktik ya da preemptif tedavi seçimi hastanın risk durumu ve klinik bulgularına göre yapılmalıdır. Preemptif tedavi seçenekleri ise gansiklovir, valgansiklovir ve foskarnettir. Preemptif tedavide gan-

siklovir 5mg/kg günde iki kez dozunda, valgansiklovir 1x900 mg/gün dozunda önerilir (46). CMV enfeksiyon tedavisinde Gansiklovir, 5mg/kg günde 2 kez (toplam 10mg/ kg/ gün) 14-21 gün indüksiyon dozunun ardından en az 3-4 hafta 5mg/kg/gün dozunda idame olarak verilir. CMV ye bağlı kemik iliği yetmezliği var ise tedavide Foscarnet, 14 gün boyunca 90 mg/kg günde iki kez (toplam 180 mg/ kg/ gün), ardından 2 hafta da 90 mg/kg/gün dozunda G-CSF ile birlikte kullanılır (45).

### **1.8. Kök hücre nakli ile ilişkili trombotik mikroanjiyopatik hemolitik anemi**

Trombotik mikroanjiyopatik hemolitik anemiler, trombositlerin intravasküler aktivasyonu ve sekestrasyonu sonucu trombosit ve fibrinden oluşan mikrotrombüslerin, mikrosirkülasyonu tıkaması ve damar içindeki eritrositlerin bu tıkaçlara çarparak parçalanması sonucu ortaya çıkan hastalıklardır (47). Bu grup içerisinde trombotik trombositopenik purpura, hemolitik üremik sendrom, yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu ve transplantasyonla ilişkili trombotik mikroanjiyopati (TA-TMA) bu grup içerisinde sayılabilecek hastalıklardır. Temel tedavi yaklaşımları destek tedavisi ve hedefe yönelik tedavidir. TA-TMA'ya yönelik terapötik yaklaşımlar, destekleyici tedaviyi ve hedefe yönelik hastalık tedavisini içerir. Birinci basamak tedavi, TA-TMA'yı hızlandırabilecek faktörlerin en aza indirilmesini içermelidir. Örneğin hastanın GVHH profilaksisi için kullandığı kalsinörin inhibitörlerine kısa süreli ara verilebilir. Antihipertansif tedavi ve renal replasman tedavisi verilebilir. Yine bu hastalara alternatif olarak plazmaferez yapılabilir.

## **2. Geç dönem komplikasyonları:**

### **2.1. Kronik Graft Versus Host Hastalığı**

Kök hücre nakli sonrası mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni kronik GVHH gelişmesidir. Kronik GVHH için en büyük risk faktörünün daha önce akut GVHH gelişmesidir. Kronik GVHH, nakil sonrası yaklaşık %30-70 oranında görülmekte ve geç dönem relaps dışında ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Kronik GVHH'de en sık tutulum cilt, ağız, karaciğer ve göz gibi organlarda olmaktadır. Daha az olarak GİS, akciğer ve eklemeler etkilenmektedir. Hastaların %90-100'ünde deri tutulumu mevcuttur. GVHH'de deride kuruluk ve pul pul dökülme en yaygın bulgu olup, bu hastalara topikal steroid ve takrolimus içeren merhem ve kremler ile fototerapi yardımcı olabilir, güneş koruyucu kullanılmalıdır (48).

Ayrıca sklerodermaya ilerleyebilen likenoid cilt lezyonları, poikilodermi, eritem, pigmentasyon, depigmentasyon morfea benzeri tutulumlar da izlenebilir. Tırnaklarda kırılma, onikoliz, saçlı deride kısmi veya tam alopesi



görülebilir. Bu hastalara, kuru göz destek ve tedavisi için güneş gözlüğü, suni gözyaşı ve topikal steroid, siklosporin veya takrolimus verilebilir (15). Özefagial darlıklar için mekanik dilatasyon gerekebilir. Diyare varlığında klostridium toksini ve CMV kültürü yanında endoskopik değerlendirme de yapılmalıdır. Bu hastalarda pankreatik yetmezliğe bağlı ishal olabileceğinden pankreatik enzim preparatları faydalı olabilir. Piyasada Kreon, Pankreoflat gibi pankreatik enzimler içeren preparatlar bulunmaktadır. Bunlar yemeklerle birlikte günlük 1-2 tablet şeklinde kullanılmaktadır. Akciğer tutulumu olanlarda oksijen, bronkodilatör, inhale kortikosteroidler ve pulmoner rehabilitasyon önerilmektedir. Kas-iskelet sistemi tutulumunda fizyoterapi uygulamaları önerilir. Ayrıca kronik GVHH hastaları hızlanmış kemik kaybı bakımından değerlendirilmelidir. Kronik GVHH'li hastalarda, hem organ hasarı hem de kullanılan immünsüpresif ajanlar nedeni ile enfeksiyona ciddi eğilim vardır. Bu nedenle bu hastalarda ateş olduğunda mutlaka Entrobacteriaceae ve Pseudomonas aeruginosa'yı kapsayacak şekilde (Örneğin seftazidim, sefepim, piperasilin-tazobaktam gibi) ampirik antibiyotik verilmelidir (17).

Standart tedavi başlangıçta 1 mg/kg/g prednizon +/- kalsinörin inhibitörüdür (siklosporin ya da takrolimus). Takiplerde steroid azaltılarak kesilir. Tedavide hedef, GVHH bulgularını kontrol etmeye yetecek en az dozu bulmaktır. Genellikle steroid, kalsinörin inhibitörü ile birlikte kesilir. Klinikte prednizon dozu her iki haftada bir %20-30 azaltılır, ancak hastalıkta alevlenme ya da nöks olursa doz artırılır. Hastaların uzun süre immünsüpresif ihtiyaçları olur ve ortalama kullanım süresi 2 yıldır (17).

Kronik GVHH'de hastaların yaklaşık %50-60'ı ilk sıra sistemik tedavi sonrası 2 yıl içinde ikinci sıra tedavi gerektirir. Daha önce etkilenen organdaki bulguların yeniden ortaya çıkması, ilk sıra tedaviye yanıt vermemesi, 2 ay içerisinde steroid dozunun azaltılamaması ya da tedavi ilişkili toksisitenin ortaya çıkması ikinci sıra tedavinin endikasyonlarıdır. Mikofenolat mofetil, rituximab, imatinib, pentostatin, mTOR inhibitörleri (sirolimus, everolimus gibi), IL-2, mezenkimal kök hücre, ekstrakorporal fotoferez ikinci basamak tedavide seçenekler arasındadır (49).

## 2.2. Kronik Enfeksiyonlar

Kök hücre naklinin 100. gününden sonrası geç dönem olarak kabul edilmektedir. Bu dönemde ortaya çıkan GVHH, immünsüpresif tedaviler, düşük immünglobulin düzeyleri enfeksiyon riskini artırmaktadır. Kapsüllü bakteri enfeksiyonları, viral (özellikle VZV, CMV ve HSV) ve fungal enfeksiyonlar sıktr. Bu dönemdeki erişkin hastalara çocukluk çağı aşuları ile birlikte, influenza ve pnömokok aşularının yapılması gerekmektedir (32).

### 2.3. Geç Kardiyovasküler Komplikasyonlar

Geç dönemde kardiyovasküler komplikasyonlar nedeni ile ölüm riski 2-4 kat artmaktadır. Bu hastalarda özellikle yüksek doz antrasiklin içeren yoğun kemoterapötik tedaviler ve mediastene radyoterapi nedeniyle kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı sıktır. Ayrıca hastalarda hipertansiyon, diyabetes mellitus ve hiperlipidemi gibi komorbiditelerin varlığı ve GVHH nedeni ile uzun süreli kortikosteroid kullanımı bu riski daha da artırmaktadır. Kök hücre nakli yapılan hastaların mutlaka yıllık kardiyak kontrollerinin yapılması önerilir. Yaşam tarzı değişiklikleri yanında, gerekirse antihipertansif, antidiyabetik, lipid düşürücü ilaçlar ve kardiyoprotektif ajanlar (Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, beta blokerler gibi) başlanmalıdır (50).

### 2.4. Kronik Akciğer Komplikasyonları

Kronik akciğer komplikasyonları genellikle nakil sonrası 3 ay ile 2 yıl arasında ortaya çıkar. Kronik enfeksiyöz olmayan akciğer hasarı obstrüktif ve restriktif olmak üzere ikiye ayrılır. Kolajen birikimi, interstisyel ve peribronşial alanda fibrozis gelişmesinin akciğer fonksiyon testlerini olumsuz etkilediği düşünülmektedir. Enfeksiyöz olmayan geç dönem akciğer komplikasyonları, bronşiolitis obliterans, kriptojenik organize pnömoni ve pulmoner hipertansiyondur (51). Hazırlama rejimlerinde kullanılan kemoterapötik ajanlar, total vücut ışınlanması, kronik GVHH varlığı ve fırsatçı enfeksiyonlar kronik akciğer komplikasyonlarından sorumludur. Allojenik kök hücre nakli yapılmış bir hastada solunumsal bir semptom var ise, kardiyak nedenleri dışlamak için akciğer görüntülemesi (akciğer grafisi ya da bilgisayarlı tomografi) ve ekokardiyografi yapılmalıdır (Sol kalp yetmezliği ya da hipervolemi bulguları yok ise kardiyak nedenler dışlanmış olur). Eğer akciğerde infiltrasyonlar varsa bronkoalveolar lavaj ile örnek alınarak enfeksiyon ve enfeksiyon dışı nedenler ekarte edilmelidir. Enfeksiyon ile uyumlu bulgular var ise uygun antibiyoterapi başlanır. Enfeksiyon dışı tutulum özellikle kronik GVHH'ya bağlı olabilir. Kronik GVHH'da tipik olarak yeni gelişen küçük hava yolu obstrüksiyonları izlenir. Semptom öncesinde solunum fonksiyon testlerinde tipik olarak FEV1'de düşüklük olduğu için bu hastalara düzenli aralıklarla rutin FEV1 kontrolü yapılması gerekir. Tedavide ise 1mg/kg prednisolon standart olup beraberinde inhale flutikazon, oral azitromisin ve montelukast kombinasyonu da başlanır. Bu kombinasyon steroid dozunun azaltılarak kesilmesine yardımcı olur (52).

### 2.5. Endokrin Komplikasyonlar

Kök hücre nakli sonrasında en sık etkilenen sistemlerden biri de endokrin sistemdir. Hastanın eşlik eden komorbid hastalıkları, nakil yaşı, has-

tanın aldığı tedavi protokolleri, total vücut ışınlaması endokrin komplikasyonlar için risk faktörleridir. Başlıca geç endokrin komplikasyonlar; hipotiroidi, diyabet, adrenal yetmezlik, büyüme gelişme geriliği, gonadal yetmezlik ve infertilitedir. Uzun dönemde metabolik sendrom gelişebilir ve morbiditeye yol açar (53). Erkeklerde kemoterapiye bağlı infertilite gelişebileceğinden tanı anında sperm kriyoprezervasyonu yapılmalıdır. Kadınlarda da yine infertilite riski nedeniyle tanı anında oosit ya da embriyo saklanması açısından değerlendirme yapılmalıdır (54). İlk iki yıl hastalık nüksü açısından gebelik önerilmemektedir. Yine bu hastalarda uzun süreli steroid kullanımına ve gonadal yetmezliğe bağlı osteopeni ve osteoporoz da görülebilir. Bu hastalarda serum kalsiyum ve D vitamini düzeyi ve kemik metabolizması yakından takip edilmelidir. Bu konuyla ilgili kılavuzlarda net bir bilgi verilmemekle birlikte riskli hastalarda yıllık DEXA takibi önerilmektedir. Boyun bölgesine radyoterapi, tiroid fonksiyon bozukluğu ve uzun dönemde tiroid tümörlerine sebep olabilir (55).

## 2.6. Renal Komplikasyonlar

Kök hücre nakli yapılan hastaların %5-20'sinde kronik böbrek hastalığı görülmektedir. Kalsinörin inhibitörleri ve siklosporin kullanımına bağlı olarak tübüler hasar ve vasküler değişikliklerle böbrek hasarına neden olmaktadır (56). Bu hastalarda böbrek hasarı riskini azaltmak için yapılması gerekenler:

- Yeterli hidrasyon sağlanmalı,
- Enfeksiyon var ise erken saptayıp antibiyotik başlamak,
- Nefrotoksik ilaç kullanmamak,
- Siklosporin gibi kalsinörin inhibitörleri kullanıyorsa ilaç kan düzeyini yakın takip etmek,
- Siklofosfamid kullanılıyorsa Mesna (siklofosfamidin günlük dozunun 1-1,5 katı şeklinde) verilmelidir.

Allojenik KHN'de nadiren nefrotik sendrom da görülebilir. Kronik GVHH'nun komplikasyonu olarak da nefrotik sendrom görülebilir, tedaviye yanıtı da oldukça iyidir (57).

## 2.7. Göz Komplikasyonları

En sık görülen göz komplikasyonları katarakt ve kuru göz hastalığıdır. Hazırlama rejiminde kullanılan ilaçlar ve steroid kullanımı önemli risk faktörleridir. Kök hücre nakli yapılan hastalara düzenli aralıklarla oftalmik muayene yapılması gerekmektedir (58).

## 2.8. Sekonder Maligniteler

Kök hücre nakli sonrasında en önemli komplikasyon sekonder malignitelerdir. Sekonder malignite riski 4-11 kat artmaktadır. Total vücut ışınlanması, yüksek doz kemoterapi, HLA uyumsuzluğu, GVHH için kullanılan immünsüpresif tedaviler ve viral enfeksiyonlar (Hepatit B virüsü, Hepatit C virüsü, EBV) risk faktörleridir. Özellikle nakil sonrası lenfoproliferatif hastalıklar EBV enfeksiyonu ile yakından ilişkilidir (59). Bu hastalarda yine cilt, oral kavite, tiroid kanseri riski artmıştır (60).

## SONUÇ

Kök hücre nakli günümüzde malign/malign olmayan kemik iliği hastalıklarında ve solid organ kanserlerinde önemli bir tedavi seçeneğidir. Ancak primer hastalığın relapsı dışındaki mortalite nedenlerine bakıldığında, en önemli etkenin komplikasyonları olduğu görülmektedir. HKHN yapılan hastaların erken veya geç dönem ortaya çıkabilen komplikasyonlar nedeni ile uzun dönem yakın ve multidisipliner takibi gereklidir. Multidisipliner yaklaşım nedeniyle birçok uzmanın KHN ve komplikasyonları hakkında bilgi sahibi olması gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Juric, M. K., Ghimire, S., Ogonek, J., Weissinger, E. M., Holler, E., Van Rood, J. J., ... & Greinix, H. T. (2016). Milestones of hematopoietic stem cell transplantation—from first human studies to current developments. *Frontiers in immunology*, 7, 470. doi: 10.3389/fimmu.2016.00470.
2. Oliveira, M. C., Elias, J. B., Moraes, D. A. D., Simões, B. P., Rodrigues, M., Ribeiro, A. A. F., ... & Hamerschlak, N. (2021). A review of hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases: multiple sclerosis, systemic sclerosis and Crohn's disease. Position paper of the Brazilian Society of Bone Marrow Transplantation. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, 43, 65-86. doi: 10.1016/j.htct.2020.03.002.
3. Xu, L., Chen, H., Chen, J., Han, M., Huang, H., Lai, Y., ... & Huang, X. (2018). The consensus on indications, conditioning regimen, and donor selection of allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematological diseases in China—recommendations from the Chinese Society of Hematology. *Journal of hematology & oncology*, 11(1), 1-17. doi: 10.1186/s13045-018-0564-x.
4. Eapen, M., Logan, B. R., Appelbaum, F. R., Antin, J. H., Anasetti, C., Couriel, D. R., ... & Champlin, R. E. (2015). Long-term survival after transplantation of unrelated donor peripheral blood or bone marrow hematopoietic cells for hematologic malignancy. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 21(1), 55-59. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.09.006.

5. Luo, C., Wang, L., Wu, G., Huang, X., Zhang, Y., Ma, Y., ... & Chen, J. (2021). Comparison of the efficacy of hematopoietic stem cell mobilization regimens: a systematic review and network meta-analysis of preclinical studies. *Stem Cell Research & Therapy*, 12(1), 1-19. doi: 10.1186/s13287-021-02379-6.
6. Yu, X. X., Han, T. T., Xu, L. L., Chang, Y. J., Huang, X. J., & Zhao, X. Y. (2018). Effect of the in vivo application of granulocyte colony-stimulating factor on NK cells in bone marrow and peripheral blood. *Journal of cellular and molecular medicine*, 22(6), 3025-3034. doi: 10.1111/jcmm.13539.
7. Munoz, J., Shah, N., Rezvani, K., Hosing, C., Bollard, C. M., Oran, B., ... & Shpall, E. J. (2014). Concise review: umbilical cord blood transplantation: past, present, and future. *Stem cells translational medicine*, 3(12), 1435-1443. doi: 10.5966/sctm.2014-0151.
8. Orrantia, A., Terrén, I., Astarloa-Pando, G., Zenarruzabeitia, O., & Borrego, F. (2021). Human NK cells in autologous hematopoietic stem cell transplantation for cancer treatment. *Cancers*, 13(7), 1589. doi: 10.3390/cancers13071589.
9. Xu, Z. L., & Huang, X. J. (2021). Optimizing allogeneic grafts in hematopoietic stem cell transplantation. *Stem Cells Translational Medicine*, 10(S2), S41-S47. doi: 10.1002/sctm.20-0481.
10. Kurosawa, S., Mizuno, S., Arai, Y., Masuko, M., Kanda, J., Kohno, K., ... & Yanada, M. (2021). Syngeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia: a propensity score-matched analysis. *Blood Cancer Journal*, 11(9), 159. doi: 10.1038/s41408-021-00553-w.
11. Goptu, M., & Koreth, J. (2020). Translational and clinical advances in acute graft-versus-host disease. *Haematologica*, 105(11), 2550. doi: 10.3324/haematol.2019.240309.
12. Passweg, J. R., Baldomero, H., Bader, P., Basak, G. W., Bonini, C., Duarte, R., ... & European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). (2018). Is the use of unrelated donor transplantation leveling off in Europe? The 2016 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone marrow transplantation*, 53(9), 1139-1148.
13. Harris, A. C., Young, R., Devine, S., Hogan, W. J., Ayuk, F., Bunworasate, U., ... & Levine, J. E. (2016). International, multicenter standardization of acute graft-versus-host disease clinical data collection: a report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 22(1), 4-10. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.09.001.
14. Ruutu, T., Gratwohl, A., De Witte, T., Afanasyev, B., Apperley, J., Bacigalupo, A., ... & Niederwieser, D. (2014). Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. *Bone marrow transplantation*, 49(2), 168-173.
15. Strong Rodrigues, K., Oliveira-Ribeiro, C., de Abreu Fiuza Gomes, S., & Knobler, R. (2018). Cutaneous graft-versus-host disease: diagnosis and treatment.

- American journal of clinical dermatology, 19, 33-50. doi: 10.1007/s40257-017-0306-9.
16. Furlong, T., Martin, P., Flowers, M. E., Carnevale-Schianca, F., Yatscoff, R., Chauncey, T., ... & Nash, R. A. (2009). Therapy with mycophenolate mofetil for refractory acute and chronic GVHD. *Bone marrow transplantation*, 44(11), 739-748.
  17. Hill, L., Alousi, A., Kebriaei, P., Mehta, R., Rezvani, K., & Shpall, E. (2018). New and emerging therapies for acute and chronic graft versus host disease. *Therapeutic advances in hematology*, 9(1), 21-46.
  18. Warren, E. H., Zhang, X. C., Li, S., Fan, W., Storer, B. E., Chien, J. W., ... & Hansen, J. A. (2012). Effect of MHC and non-MHC donor/recipient genetic disparity on the outcome of allogeneic HCT. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 120(14), 2796-2806. doi: 10.1182/blood-2012-04-347286.
  19. Sheth, V., Jain, R., Gore, A., Ghanekar, A., & Saikia, T. (2018). Engraftment syndrome: clinical features and predictive factors in autologous stem cell transplant. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*, 34, 448-453. doi: 10.1007/s12288-017-0899-4.
  20. Cornell, R. F., Hari, P., & Drobyski, W. R. (2015). Engraftment syndrome after autologous stem cell transplantation: an update unifying the definition and management approach. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 21(12), 2061-2068. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.08.030.
  21. Mutahar, E., & Al-Anazi, K. A. (2017). Engraftment syndrome: An updated review. *J Stem Cell Biol Transplant*, 1(03), e1-e5. doi: 10.21767/2575-7725.100016.
  22. Cairo, M. S., Cooke, K. R., Lazarus, H. M., & Chao, N. (2020). Modified diagnostic criteria, grading classification and newly elucidated pathophysiology of hepatic SOS/VOD after haematopoietic cell transplantation. *British journal of haematology*, 190(6), 822-836.
  23. Mohty, M., Malard, F., Abecassis, M., Aerts, E., Alaskar, A. S., Aljurf, M., ... & Carreras, E. (2016). Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone marrow transplantation*, 51(7), 906-912. doi: 10.1038/bmt.2016.130.
  24. Yoon, J. H., Choi, C. W., & Won, J. H. (2021). Hepatic sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease after hematopoietic cell transplantation: historical and current considerations in Korea. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 36(6), 1261. doi: 10.3904/kjim.2021.082.
  25. Richardson, P. G., Carreras, E., Iacobelli, M., & Nejadnik, B. (2018). The use of defibrotide in blood and marrow transplantation. *Blood Advances*, 2(12), 1495-1509.

26. Bonifazi, F., Barbato, F., Ravaioli, F., Sessa, M., Defrancesco, I., Arpinati, M., ... & Colecchia, A. (2020). Diagnosis and treatment of VOD/SOS after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Frontiers in immunology*, 11, 489. doi: 10.3389/fimmu.2020.00489.
27. Fan, C. Q., & Crawford, J. M. (2014). Sinusoidal obstruction syndrome (hepatic veno-occlusive disease). *Journal of clinical and experimental hepatology*, 4(4), 332-346. doi: 10.1016/j.jceh.2014.10.002.
28. Afessa, B., & Peters, S. G. (2006, June). Major complications following hematopoietic stem cell transplantation. In *Seminars in respiratory and critical care medicine* (Vol. 27, No. 03, pp. 297-309). Copyright© 2006 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA.. doi: 10.1055/s-2006-945530.
29. Gaziev, J., Paba, P., Miano, R., Germani, S., Sodani, P., Bove, P., ... & Lucarelli, G. (2010). Late-onset hemorrhagic cystitis in children after hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia and sickle cell anemia: a prospective evaluation of polyoma (BK) virus infection and treatment with cidofovir. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 16(5), 662-671. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.12.009.
30. Andrei, G., Fiten, P., Goubau, P., Van Landuyt, H., Gordts, B., Selleslag, D., ... & Snoeck, R. (2007). Dual infection with polyomavirus BK and acyclovir-resistant herpes simplex virus successfully treated with cidofovir in a bone marrow transplant recipient. *Transplant infectious disease*, 9(2), 126-131. doi: 10.1111/j.1399-3062.2006.00186.x.
31. Rotz, S. J., Ryan, T. D., & Hayek, S. S. (2021). Cardiovascular disease and its management in children and adults undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 51, 854-869. doi:10.1007/s11239-020-02344-9.
32. Cho, S. Y., Lee, H. J., & Lee, D. G. (2018). Infectious complications after hematopoietic stem cell transplantation: current status and future perspectives in Korea. *The Korean journal of internal medicine*, 33(2), 256. doi: 10.3904/kjim.2018.036.
33. Ayaz, Ç. M., Altunay, H. T., & Akova M. (2017). Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrası Görülen Enfeksiyöz Komplikasyonlar. *Türkiye Klinikleri J Hematol-Special Topics*, 10, 297-305.
34. Akan, H. (2011). Kök hücre nakli sırasında önerilen enfeksiyon profilaksileri. *Kemik iliği Transplantasyonu. Hematolog*, s65-74.
35. Ifversen, M., Meisel, R., Sedlacek, P., Kalwak, K., Sisinni, L., Hutt, D., ... & Bader, P. (2021). Supportive care during pediatric hematopoietic stem cell transplantation: prevention of infections. A report from workshops on supportive care of the Paediatric Diseases Working Party (PDWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Frontiers in pediatrics*, 9, 737. doi: 10.3389/fped.2021.705179.

36. Ullmann, A. J., Schmidt-Hieber, M., Bertz, H., Heinz, W. J., Kiehl, M., Krüger, W., ... & Infectious Diseases Working Party of the German Society for Hematology and Medical Oncology (AGIHO/DGHO) and the DAG-KBT (German Working Group for Blood and Marrow Transplantation). (2016). Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. *Annals of hematology*, 95, 1435-1455. doi:10.1007/s00277-016-2711-1.
37. Rahi, M. S., Jindal, V., Pednekar, P., Parekh, J., Gunasekaran, K., Sharma, S., ... & Jaiyesimi, I. A. (2021). Fungal infections in hematopoietic stem-cell transplant patients: a review of epidemiology, diagnosis, and management. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*, 8, 20499361211039050. doi:10.1177/20499361211039050.
38. Williams, K. M., Ahn, K. W., Chen, M., Aljurf, M. D., Agwu, A. L., Chen, A. R., ... & Riches, M. R. (2016). The incidence, mortality and timing of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia after hematopoietic cell transplantation: a CIBMTR analysis. *Bone marrow transplantation*, 51(4), 573-580. doi: 10.1038/bmt.2015.316.
39. Düver, F., Weißbrich, B., Eyrich, M., Wöfl, M., Schlegel, P. G., & Wiegering, V. (2020). Viral reactivations following hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients—A single center 11-year analysis. *PLoS One*, 15(2), e0228451. doi: 10.1371/journal.pone.0228451.
40. Han, S. B., Kim, S. K., Lee, J. W., Lee, D. G., Chung, N. G., Jeong, D. C., et al. (2017). Varicella zoster virus infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation in children using a relatively short duration of acyclovir prophylaxis: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*, 96(14), e6546. doi: 10.1097/MD.0000000000006546.
41. Einsele, H., Ljungman, P., & Boeckh, M. (2020). How I treat CMV reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 135(19), 1619-1629. doi: 10.1182/blood.2019000956.
42. Balletto, E., & Mikulska, M. (2015). Bacterial infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*, 7(1). doi: 10.4084/MJHID.2015.045.
43. Pappas, P. G., Kauffman, C. A., Andes, D. R., Clancy, C. J., Marr, K. A., Ostrosky-Zeichner, L., ... & Sobel, J. D. (2016). Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 62(4), e1-e50. doi: 10.1093/cid/civ933.
44. Patterson, T. F., Thompson III, G. R., Denning, D. W., Fishman, J. A., Hadley, S., Herbrecht, R., ... & Bennett, J. E. (2016). Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases*, 63(4), e1-e60. doi: 10.1093/cid/ciw326.



45. Young, J. A. H., & Weisdorf, D. J. (2015). Infections in recipients of hematopoietic stem cell transplants. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, 3425.
46. Chemaly, R. F., Ullmann, A. J., Stoelben, S., Richard, M. P., Bornhäuser, M., Groth, C., ... & Ehninger, G. (2014). Letermovir for cytomegalovirus prophylaxis in hematopoietic-cell transplantation. *New England Journal of Medicine*, 370(19), 1781-1789. doi: 10.1056/NEJMoa1309533.
47. Seaby, E. G., & Gilbert, R. D. (2018). Thrombotic microangiopathy following haematopoietic stem cell transplant. *Pediatric Nephrology*, 33, 1489-1500. doi: 10.1007/s00467-017-3803-4.
48. Saidu, N. E. B., Bonini, C., Dickinson, A., Grce, M., Inngjerdigen, M., Koehl, U., ... & Galimberti, S. (2020). New approaches for the treatment of chronic graft-versus-host disease: current status and future directions. *Frontiers in immunology*, 11, 578314. doi: 10.3389/fimmu.2020.578314.
49. Mankarious, M., Matthews, N. C., Snowden, J. A., & Alfred, A. (2020). Extracorporeal photopheresis (ECP) and the potential of novel biomarkers in optimizing management of acute and chronic graft vs. host disease (GvHD). *Frontiers in Immunology*, 11, 81. doi: 10.3389/fimmu.2020.00081.
50. DeFilipp, Z., Duarte, R. F., Snowden, J. A., Majhail, N. S., Greenfield, D. M., Miranda, J. L., ... & Shaw, B. E. (2017). Metabolic syndrome and cardiovascular disease following hematopoietic cell transplantation: screening and preventive practice recommendations from CIBMTR and EBMT. *Bone marrow transplantation*, 52(2), 173-182. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.05.007.
51. Bergeron, A. (2017). Late-onset noninfectious pulmonary complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clinics in Chest Medicine*, 38(2), 249-262. doi: 10.1016/j.ccm.2016.12.013.
52. Williams, K. M., Cheng, G. S., Pusic, I., Jagasia, M., Burns, L., Ho, V. T., ... & Lee, S. J. (2016). FAM treatment for new onset bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 22(4), 710. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.10.009.
53. Turcotte, L. M., Yingst, A., & Verneris, M. R. (2016). Metabolic syndrome after hematopoietic cell transplantation: at the intersection of treatment toxicity and immune dysfunction. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 22(7), 1159-1166. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.03.016.
54. Wallace, W. H. B., Anderson, R. A., & Irvine, D. S. (2005). Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered?. *The lancet oncology*, 6(4), 209-218. doi: 10.1016/S1470-2045(05)70092-9.
55. Myers, K. C., Howell, J. C., Wallace, G., Dandoy, C., El-Bietar, J., Lane, A., ... & Rose, S. R. (2016). Poor growth, thyroid dysfunction and vitamin D deficiency remain prevalent despite reduced intensity chemotherapy for hema-

- topoietic stem cell transplantation in children and young adults. *Bone marrow transplantation*, 51(7), 980-984. doi: 10.1038/bmt.2016.39.
56. Sedhom, R., Sedhom, D., & Jaimes, E. (2018). Mini-review of kidney disease following hematopoietic stem cell transplant. *Clinical Nephrology*, 89(6), 389. doi: 10.5414/CN109276.
  57. Ando, M. (2018). An overview of kidney disease following hematopoietic cell transplantation. *Internal Medicine*, 57(11), 1503-1508.
  58. Pathak, M., Diep, P. P., Lai, X., Brinch, L., Ruud, E., & Drolsum, L. (2018). Ocular findings and ocular graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation without total body irradiation. *Bone Marrow Transplantation*, 53(7), 863-872. doi: 10.1038/s41409-018-0090-z.
  59. Liu, L., Liu, Q., & Feng, S. (2020). Management of Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disorder after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Therapeutic Advances in Hematology*, 11, 2040620720910964. doi: 10.1177/2040620720910964.
  60. Tichelli, A., Beohou, E., Labopin, M., Socié, G., Rovó, A., Badoglio, M., ... & Sallouja, N. (2019). Evaluation of second solid cancers after hematopoietic stem cell transplantation in European patients. *JAMA oncology*, 5(2), 229-235. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.4934.



## Radyoaktif İyot Tedavi Yan Etkileri Yönetimi

**Prof. Dr. Zekiye Hasbek**

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp A.D., Kansер Çalışmaları Uygulama ve Araştırma Merkezi (KANAM), ORCID ID: 0000-0002-8119-3363

### ÖZET

*Papiller ve folliküler kanserleri içine alan diferansiye tiroid kanserleri (DTK) tüm tiroid kanserlerinin büyük kısmını oluşturmaktadır. Diferansiye tiroid kanserlerinde, 1940'lı yıllardan beri total tiroidektomi sonrası adjuvan olarak kullanılan I-131 ile radyoaktif iyot (RAI) tedavi kılavuzlarda yerini almıştır. Genel olarak oldukça güvenli bir tedavi olmakla birlikte, bazı erken (sialoadenit, gastrointestinal, kemik iliği baskılanması, kuru göz gibi) ve geç (pulmoner fibrozis, ikinci primer malignite, kalıcı kemik iliği baskılanması, gibi) komplikasyonlar görülebilir. Buna rağmen RAI tedavisi DTK hastalar için temel tedavi yöntemi olmaya devam etmektedir.*

**Anahtar Kelimeler:** Diferansiye tiroid kanser, I-131, radyoaktif iyot, komplikasyon

### ABSTRACT

*Differentiated thyroid cancer (DTC), which includes papillary and follicular cancer, comprises the vast majority of all thyroid cancers. Radioactive iodine treatment (RAI) with I-131, which has been used as an adjuvant after total thyroidectomy in differentiated thyroid cancers since the 1940s, has taken its place in the guidelines. Although it is a very safe treatment in general, some early (such as sialoadenitis, gastrointestinal, bone marrow suppression, dry eye) and late (such as pulmonary fibrosis, second primary malignancy, permanent bone marrow suppression) complications may occur. Despite this, RAI therapy remains the mainstay of treatment for DTC patients.*

**Keywords:** Differentiated thyroid cancer, I-131, radioactive iodine, complication

### Radyoaktif İyot Tedavi Yan Etkileri Yönetimi

Tiroid kanserleri endokrin sistem maligniteleri içerisinde en sık görülen kanser türüdür. Tüm dünya geneli dikkate alındığında kadınlarda en sık görülen 5. kanserdir (1). Diferansiye tiroid kanserleri tüm tiroid kanserleri-

nin %95'inden fazlasını oluşturur. Amerikan Tiroid Birliği'nin (2) kılavuzuna göre, düşük, orta ve yüksek riskli hastalarda yapısal veya fonksiyonel metastaz durumunda yüksek doz radyoaktif iyot (RAI) ile tedavi endikedir ve 1940'lardan beri kullanılmaktadır (2). Radyoaktif iyotun hücre içerisine girişi iyotla aynı mekanizma iledir. RAI, tiroid dokusunun yanı sıra deri, mide mukozası, timus, memenin laktasyon bezleri, gözün siliyer cisimi, koroid pleksus, dural sac, nazolakrimal kanallarda da akümüle olur. Çoğunluğu iyi tolere edilmesine rağmen RAI tedavisi sonrası gelişen yan etkiler de bu fizyolojik tutulumların sonucu olarak karşımıza çıkmaktadır.

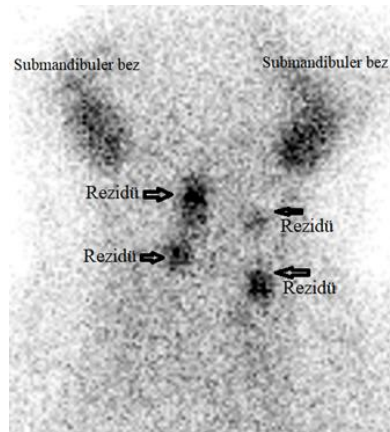
Radyoaktif iyot tedavi yan etkilerini genel olarak 2 başlık altında toplayabiliriz ki, ilk grup erken, kalıcı olmayan yan etkiler, diğeri ise geç ancak kronik yan etkilerdir.

### A. Erken yan etkiler:

#### Tiroid lojunda lokalize ödem ve ağrı:

En sıklıkla karşılaşılan yan etkidir. Radyoaktif iyotun ödem etkisine bağlı olarak genellikle 2. günde gelişir. Total tiroidektomi sonrası rezidü tiroid dokusu kalması muhtemeldir. Bunun nedenlerinden biri Berry's ligamenti tiroidin arka yüzeyini trakeaya bağlar. Tiroid dokusunun mikroskopik yuvaları bu düzlemde bulunur ve total tiroidektomi sırasında rezeksiyonun tam yapılamamasına neden olur. Tiroid dokusunun genellikle çıkarılmadığı ikinci yer, krikotiroid membranda rekürren larigeal sinirin larenkse girdiği noktadır. Bu noktada sinir genellikle tiroid dokusuna gömülüdür veya bezin yüzeyine o kadar yakındır ki, yüksek bir sinir hasarı olasılığı olmadan tüm tiroid dokusunu çıkarmak mümkün değildir. Sinirin korunması amacıyla tiroid dokusunda rezidü bırakılır.

Rezidü dokusu özellikle boyun orta hat yerleşimli olan hastalarda ödem etkisi ve ağrı sıklıkla görülür (Resim 1). Soğuk ped uygulaması ve bazen tek dozun bile yeterli olduğu antiinflamatuvar ilaçlar ile hızlıca tedavi edilir. Bu hastalarda proflaktik olarak RAI tedavisi ile birlikte düşük doz steroid başlanması hastadaki ödem etkisini en aza indirir. Yatış sırasında günde 3 tablet verilecek olan 0.5 mg deksametazon ile hasta herhangi bir ağrı hissetmeden taburcu edilir.



**Resim 1.** RAI tedavi öncesi yapılan Tc-99m tiroid bezi sintigrafisinde sol lob lojunda minimal düzeyde rezidü tiroid dokusu ile uyumlu görünüm.

Hastanın taburcu edilmesi sırasında doz azaltılarak (taburculuk sonrası 3 gün 2 tablet, sonraki 3 gün 1 tablet olacak şekilde) bırakılması yeterlidir. Sonrasında genellikle tekrarlayıcı değildir.

Bakiye dokunun daha fazla olduğu ancak reoperasyona gönderilemeyen hastalarda ödem etkisi çok daha belirgin olacağı için (Resim 2) tedavi öncesi gün başlanmak üzere 2x1 dozda (sabah 8mg akşam 8mg olacak şekilde toplam 16 mg) deksametazon profilaksisi verilebilir. Hasta yattığı gün süresinde devam edilir. Sonrasında doz azaltılarak bırakılır. Profilaksinin olmadığı ancak rezidü doku fazla olan hastalarda yatış sırasında gelişen ağrı, ödem, bası etkisini tedavi etmek amacıyla iv. steroid uygulaması da yapılabilir. Bu durumlarda steroid dozu 1mg/kg olacak şekilde uygulanır. Hatta 100 mg.'a kadar iv puşe uygulanabilir. Ancak bu tür riskli hastalar RAI tedavi öncesi KBB kliniğine de konsülte ettirilmelidir. Literatürde, çok nadiren de olsa, trakeostomi gereken vakalar bildirilmiştir (3). Steroid tedavilerinin mide koruyucularla birlikte verilmesine de dikkat etmek gerekir.



**Resim 2.** Tiroid bakiye dokusu belirgin olan hastada RAI tedavisinin 2. gününde gelişen ödem etkisi ve hastanın RAI tedavi öncesi çekilen Tc-99m tiroid bezi sintigrafisinde solda belirgin olan rezidü tiroid dokularına ait görünüm.

### **Sialadenit:**

Sıklıkla karşılaşılan ve yaşam kalitesinde bozukluğa sebep olan bir yan etki (%24-67) olmasına rağmen hasta uyumu da sağlanabilirse, klinik olarak etki göstermeden, kontrol altına alınması mümkün bir yan etkidir. Akut ve kronik olarak görülebilir. Akut sialadenit %24-67, kronik sialadenit %11-65 oranında görülür (4). Radyoaktif iyotun tükürük bezlerinde plazmaya göre 7-700 kat daha fazla konsantre edildiği bilinmektedir (5). RAI, tükürük bezi parankiminde ciddi hücre hasarı ve inflamatuvar reaksiyonlara neden olabilir. Tükürük bezleri seröz ve müsinöz asiner hücrelerden oluşur. Seröz hücreler radyasyona müsinöz hücrelerden daha duyarlıdır. Bu nedenle yalnızca seröz asiner hücrelerden oluşan parotis bezleri, hem müsinöz hem de seröz asiner hücrelerden oluşan submandibuler ve sublingual bezlere kıyasla radyasyon etkisine daha duyarlıdır. Hatta çoğu zaman bilateral parotitis yapar. Yapılan bir çalışmada, sialoadenitin, tekrarlayan yüksek dozlarda daha sık görülebildiği rapor edilmiştir (6). Literatürde 500 mCi'den daha fazla doz alanlarda tükürük bezi yetmezliği geliştiği bildirilmiştir (7). Sialoadenitis sonrasında gelişebilecek ve yaşam kalitesini bozacak ağız kuruluşuna (xerostomiye) neden olabileceği için dikkat edilmesi gereken önemli bir yan etkidir. Radyoaktif iyota bağlı olarak gelişen sialoadenitte, ağrı, şişlik, tükürük salgısının azalması sık görülen semptomlardır. Yutma güçlüğü, tat almada kayıp, mukozal ülserasyonlar, özellikle kandidanın neden olabileceği oral enfeksiyonlar, diş çürüğü ve buna bağlı diş kayıpları ayrıca tükürük kanallarında obstrüksiyon, gelişebilecek diğer klinik durumlardır. Sialoadenit genellikle tedaviden sonraki ilk 48 saatte gelişir. Tükürük salgısının artırılması kronik sialadenit gelişmesini önleyici en etkili yöntemdir. Bunun için hastalara "yaşlarına ve kliniğine uygun olarak" RAI tedavi sonrası sakız çiğnemesi, limon yemesi, ekşi şeker yemesi vb. gibi tükürük salgısını artırıcı besinler önerilir. Burada önemli olan bu uygulamaları RAI tedavisinin ilk gününde değil RAI tedaviden 24 saat sonra başlamaktır. İlk günden itibaren bu uygulamaların başlanması durumunda tükürük salgısı başlangıçtan itibaren artar ve radyoaktif iyotun tükürük bezleri içerisinde daha çok tutulmasına sebep olur. Bu nedenle RAI sonrası 2. günde başlayan uygulamalar asıl olarak atılımı sağlamaktadır.

Sialoadenit geliştiğinden şüphelenildiğinde serumda amilaz düzeylerinin artışı yol gösterici olabilir ancak nonspesifiktir. Ayrıca C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı gibi inflamatuvar belirteçlerde de yükselme olur. Ancak bu belirteçler de nonspesifiktir. Sialoadenit tanısı genellikle klinik olarak konulur. Nadiren görüntülemeye ihtiyaç duyulur. Tedavisinde genellikle semptomatik tedavi verilir. Lokal sıcak uygulama, arkadan öne doğru hafifçe masaj yapılması, tükürük bezi salgısını artırıcı yiyecekler

tüketilmesi (limon vs) ve bol hidrasyon önerilir. Asetaminofen veya ibuprofen gibi basit antiinflatuar analjezikler verilebilir.

RAI tedavi öncesi ve sonrası günlük E vitamini kullanılmasının tükürük bezi disfonksiyonunu önleyebileceği ile ilgili literatür çalışmaları bulunmaktadır. Ayrıca Amifostin ile xerostomi gelişmesine engel olunabileceği söylenirse de bu tedavi ile sialoadenitin önlenebileceğine dair tutarlı bir veri bulunmamaktadır (4).

Rekombinant TSH (rhTSH) ile birlikte uygulanan tedavilerde teorik olarak hızlı klirens nedeniyle sialoadenit gelişme riskinin daha düşük olduğu hipotezi varsa da literatürde yeterli destekleyici çalışma bulunmamaktadır.

Her türlü uygulamaya rağmen obstrüksiyon gelişen hastalarda, duktal stenozu tedavi için sialoendoskopi ile (0.8-1.6 mm'lik) dilatasyon sağlanabilir. Total oklüzyon veya stenoz olan hastalarda bu tedaviye rağmen semptomları düzelmez.

### **Radyasyon Tiroiditi:**

Hastaların yaklaşık % 20'sinde görülür. Bu yan etki de remnant tiroid dokusunun fazla olduğu hastalarda sıktır. RAI sonrası genellikle 2-4 günde ortaya çıkar. Boyun ve kulakta ağrı, ağrılı yutkunma, tiroid lojunda şişlik ve hassasiyet olur. Hastalarda ağrı için salisilatlar veya diklofenak grubu analjezikler etkili olur. Ancak ciddi ağrı ve şişlik olan hastalarda 30 mg/gün dozunda birkaç günlük prednizon tedavisi verilir.

### **Tat Almada Bozukluk:**

Tat almada kayıp ve tat almada bozukluk (metalik veya kimyasal tat alma gibi) özellikle antidepresanlar veya sedatif kullanan hastalarda klinik olarak görülebilen bir durumdur. Hastada mümkünse tat disfonksiyonuna potansiyel katkısı olan diğer tedavi rejimlerinin değiştirilmesi önemlidir. Ayrıca tat almadaki disfonksiyonu en aza indirmek için sigaranın bırakılması ve diş hijyeni konusunda uyarılarda bulunulmalıdır. Amifostine ve kolinerjik ajanlar nadiren gerekli olabilir (2).

### **Gastrointestinal Semptomlar:**

Mide bulantısı, radyoaktif iyotun mide duvarında tutulması ile başlayan ve en erken görülen yan etkidir. Sıklıkla 2-36 saat arasında görülür. Genellikle kusmaya neden olmayacak şiddettedir ve antiemetiklerle geçer. Metoklopramid proflaktik olarak başlanabilir. Ciddi bulantı şikâyeti olan hastalarda ondansetron kullanılabilir. Başlangıçta 8 saatte bir 8 mg oral olarak verilir. Ardından 12 saatte bir 8 mg doz şeklinde uygulanır. Ondansetron iv olarak da günde 2 kez 8 mg şeklinde uygulanabilir. Proflaksi yapmaya gerek yoktur. Bulantı, kusma, baş ağrısı ve yorgunluk ile karakterize akut radyas-

yon hastalığı 200 mCi doz altında ve 200 cGy altındaki kan maruziyetinin altında son derece nadirdir. Bu tür bir durumda destek tedavisi uygulanır (8).

### **Lakrimal Kanal Hasarı:**

Radyoaktif iyot, oral alımının ardından birkaç saat içinde gözyaşı kanallarında da sekrete edilir. Yapılan bir çalışmada yüksek doz RAI tedavi sonrası %90'dan fazla bir oranda gözyaşı bezlerinin fonksiyonlarının etkilendiği rapor edilmiş olup, sıklıkla göz kuruluğu geliştiği belirtilmiştir (9). Aslında bu yan etki oranı yüksek olmakla birlikte literatürde daha çok birkaç vaka bildirimisi şeklinde bahsedilmektedir. Tedavide önerilen suni gözyaşı ve klinik gereklilik halinde antiinflamatuvar analjezikler kullanılmalıdır. Koca ve ark. (10) farelerde yaptığı bir çalışmada doğal bir ilaç kabul edilen "resveratrol"ün antiinflamatuvar ve antioksidan etkilerinin yanı sıra radyoprotektif etkisinin de olduğunu göstermişler ve yüksek doz RAI tedavinin lakrimal bezleri hasar yapıcı etkisine karşı koruyucu olabileceğini rapor etmişlerdir. Ancak henüz bu konuda klinik bir araştırma bulunmamaktadır.

### **Vokal Kord Paralizisi:**

Vokal kord paralizisi oldukça nadir görülen, literatürde vaka olarak bildirilen akut yan etkilerdendir. RAI tedavi sonrası 2-96. saatlerde hızlı gelişen nefes darlığı şeklinde ortaya çıkar. Bu komplikasyonun çıktığı hastaların çoğu total tiroidektomi sonrası çeşitli derecelerde vokal kord paralizisi olan hastalardır. Radyoaktif iyotun ödem etkisi vokal kord paralizisi yapar ve radyasyon tiroiditi indirek olarak bilateral sinir yaralanmasına neden olur. Vakaların çoğunda yavaş bir şekilde geri dönüşlüdür (11). RAI tedavi sırasında verilen antiinflamatuvar ilaçlar ödem etkisinin azaltılmasına yardımcıdır. Ancak ağır vakalarda trakeostomi gerekebilir. Literatürde sunulan bir vakada, hastanın trakeostomi sonrası ancak 8. haftada vokal kordların normal olarak hareket etmeye başladığı bildirilmiştir (12).

### **Hematopoetik Yan Etkiler:**

Genellikle klinik bulgu vermeyen geçici anemi, nötropeni ve trombositopeni görülebilir. Destek tedavisi verilmesini gerektirecek bir hematopoetik yan etki genellikle beklenmez ve yaklaşık 6 ay içerisinde normale döner (13). Sönmez ve ark.'nın (14) çalışmasına göre, lenfopeni ve trombositopeninin özellikle yaşlı hastalarda ayrıca > 175 mCi dozlarda daha sıklıkla karşılaştığı ve hematolojik malignite oranının genel popülasyona göre daha yüksek olduğu bulundu. Sitopeni açısından yaşlı hastalarda ve tekrarlayan dozların verildiği hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası hemogram takiplerinin yapılması bu açıdan önemlidir.



### **Akut Radyasyon Pnömonisi:**

Milier tarzda yaygın akciğer metastazı olan hastalarda yüksek doz RAI verilmesi sonrası görülme ihtimali olan bir komplikasyondur. Yaygın akciğer metastazı olan hastalarda RAI, yüksek doz steroid tedavisi ile uygulanmalıdır. Steroid dozu kg başına 0.5 mg ve günde tek doz olacak şekilde (ör: yaklaşık 60 kg bir hastada 16 mg steroid tabletten 1x2 dozda 32 mg olacak şekilde) başlanmalıdır. Burada kullanılacak steroid metilprednizolon (prednol) gibi orta ekili gruptan tercih edilebilir. Steroid tedavisi alan hastalarda mutlaka tuzsuz diyet yapılması gerektiği ve mide koruyucu ile birlikte verilmesi gerektiği unutulmamalıdır. Bu hastalarda steroid dozu azaltılarak kesilmelidir (ilk 3 gün 1x2, sonraki 3 gün 1x1, sonraki 3 gün 1x0.5 olacak şekilde). Ek hastalığı olan ve başka ilaç kullanımı olan hastalarda ilgili klinisyen ile işbirliği yapılarak doz değişikliğine gidilebileceği akılda tutulmalıdır. Hastalar nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarla desteklenebilir. Tedavi öncesi solunum fonksiyon testi yapılması ve gerekirse doz azaltılmasına gidilmelidir. Yaygın akciğer metastazı olan hastalarda öncesinde dozimetri hesabı yapılarak RAI dozunun belirlenmesi en uygun yaklaşım olacaktır. Tek lezyonu olan ancak fibrozis gelişme ihtimali olan hastalarda RAI öncesi rezeksiyon önerilebilir. Akut radyasyon pnömonisinde bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları diğer pnömonik bulgularla benzerdir. Pulmoner fibroziste BT'de akciğerde progresif volüm kaybı geliştiği gözlenir.

### **B. Geç Yan Etkiler**

#### **Nazolakrimal Kanal Hasarı:**

Radyoaktif iyot, oral alımının ardından birkaç saat içinde gözyaşı kanallarında da sekrete edilir. Kronik veya rekürren konjunktivit, kseroftalmi ve dakriostenoz geç başlangıçlı yan etkilerdir. Kloos ve ark (15) ilk olarak bilateral nazolakrimal kanal hasarını tanımlamışlardır. 450 mCi kümülatif doz alan hastalarında tedaviden 4 ay sonrası bilateral nazolakrimal kanal obstrüksiyonu ve epifora (sulu göz hastalığı) tespit edildi. Bu yan etkiyi fark etmelerinin ardından yaptıkları prospektif çalışmalarında, 390 hastanın 10'unda (%3) tıkanıklığa bağlı sulu göz hastalığı tespit ettiler. Bu çalışmaya göre bu komplikasyon için ortalama kümülatif dozun 467 mCi olduğu ve tekrarlayan dozlar sonrası 13-23 aylar sonrasında geliştiğini rapor ettiler. Tedavi sonrası hastalarda dilatasyon veya stent takılmasını gerektirebilecek epifora gelişebileceği hakkında bilgi verilmeli ve kontrole geldiğinde de sorgulaması yapılmalıdır. Tam tıkanıklık durumunda cerrahi olarak dakriyosistorinostomi uygulaması gerekir.

**Kemik İliği Supresyonu:**

Ortalama 100 mCi I-131 tedavi sonrasında beyaz kan hücreleri, kırmızı kan hücreleri ve platelet düzeylerinde, klinik olarak bir önemi olmayan, geçici, takip edilmesi gerekmeyen düşüşler olur. Ciddi kemik iliği depresyonu, yaygın kemik metastazı olan ve RAI öncesi radyoterapi uygulanan hastalarda görülür. İyot-avid yüksek olan hastalarda dozimetrik hesap yapılarak kan dozu 200 cGy'den az olacak şekilde tedavi uygulaması yapılmalıdır. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda da kemik iliği supresyonunu artıracığı için doz azaltılmasına gidilmelidir. Yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonlarında azalma olduğu akılda tutulmalıdır. Tedavi sonrası 3-6 haftalarda kan sayımı yapılarak kontrol edilmelidir.

**İnfertilite:**

**Erkeklerde:** I-131 tedavi sonrası gonadların ışınlanması hem dolaşımdaki serbest iyot ile hem de idrar aktivitesi nedeniyle olur. Tedavi sonrası özellikle ilk 3 gün bol hidrasyon ve sık tuvalete çıkmakla gonadların aldığı radyasyon dozu azaltılabilir. Yapılan çalışmalar RAI tedavi sonrası geçici olarak testosteron seviyelerinde azalma ve folikül stimüle edici hormonda (FSH) artış olduğunu ve yaklaşık 18 ay içerisinde biyokimyasal parametrelerin düzeldiğini göstermektedir. Kalıcı gonadal disfonksiyon riski, tekrarlanan veya yüksek kümülatif RAI aktivitelerinden sonra artar (16). Tedavi sonrası en az 6 ay süreyle kontrasepsiyon uygulanması fetal anomali riskini azaltacağı için hastaya bu konuda ciddi uyarılarda bulunmak gerekir.

**Kadınlarda:** Radyoaktif iyot tedavisi alan hastalarda %20-27 oranında geçici amenore veya oligomenore izlenebilmekle birlikte, yapılan bir meta-analizin sonuçları, RAI tedavisi almış olan hastalar dahil olmak üzere tiroid kanseri tedavisinin, düşük, erken doğum ve konjenital anomaliler dahil olmak üzere olumsuz gebelik sonuçları riskinde artış ile ilişkili olmadığını göstermektedir (8,17). Koruyucu tedbir açısından önerilen bol hidrasyon ve sık miksiyondur. Konstipasyon şikayeti olanlarda laksatifler önerilebilir. Klinik önemi belirsiz olmakla birlikte RAI tedavisinin erken menapoz etkisi olduğu da bildirilmiştir (18).

**Paratiroid Disfonksiyonu:**

Paratiroid disfonksiyonu tiroid cerrahisi sırasında bezlerin hasarlanması sebebiyle gelişebilecek bir durumdur. Bu durumda hastaların kan kalsiyum düzeylerini takip etmekte fayda vardır. Kalsiyum seviyeleri düşük olan hastalarda replasman uygundur. Paratiroid bezleri anatomik lokalizasyon olarak tiroid bezlerinin yakınında olmakla birlikte, I-131'in beta radyasyon etkisinin alanının dışında kalmaktadır. Bu nedenle genellikle paratiroid

fonksiyonlarında bozulma beklenmez. Bununla birlikte Wu ve ark.'nın (19) yaptığı prospektif bir çalışmada remnant tiroid dokunun fazla kaldığı hastalarda geçici olarak parathormon (PTH) düzeylerinde azalma olduğu bulunmuştur.

### **Pulmoner Fibrozis:**

Geri dönüşümsüz, kronik ve progresif bir klinik tablodur. Hastalarda diffüz akciğer metastazı olması ve tekrarlayan ampirik doz uygulamaları ile gelişme ihtimali artar. Bu nedenle pulmoner fibrozis riski bulunan hastalarda ampirik doz uygulamaları yerine dozimetrik tedavi uygulamaları daha uygun bir yaklaşım olarak önerilmektedir. Akciğer fibrozisini engellemek amacıyla absorbe edilen dozun 30 Gy'in altında sınırlandırılması tavsiye edilir (20) Literatürde RAI sonrası pulmoner fibrozis gelişen bir hastaya akciğer transplantı yapıldığı bildirilmiştir (21).

### **İkinci Primer Malignite:**

Yüksek doz radyasyona maruziyet sonrası ikinci primer malignite gelişme riski bilinen bir veridir. Ancak radyoaktif iyot tedavisinin etkinliği konusunda genel kanıda tereddüt yokken, RAI tedavisi sonrası ikinci primer malignite riski konusunda sürekli tartışmalar olmuştur. Radyasyonun bu geç etkilerine çocuklar ve genç erişkinler yaşlılara göre daha duyarlıdır. Çocuklar ve genç erişkinlerde özellikle lösemi gibi hematolojik malignitelerin insidansının arttığı bildirilmiştir (22). Bununla birlikte Kim ve ark. (23) 24.318 hastada yaptıkları analiz sonuçlarına göre, I-131 ile tedavi edilen tiroid kanser hastaları ile I-131 tedavisi almayan tiroid kanser hastaları arasında ikinci primer malignite riskinde anlamlı bir fark saptanmamıştır. Son on yılda birkaç gözlemsel çalışma yapılmış olmasına rağmen, sınırlı sayıda hasta ve bilgi içeren heterojen çalışma tasarımları, önyargıyı ortadan kaldırmada ve tartışmayı sona erdirmeye başarısız olmuştur.

### **Beyin Ödemi:**

Beyin metastazı olan hastalarda gelişebilecek bir komplikasyondur. Beyin metastazı olduğu bilinen hastalarda mümkünse metastazektomi veya radyoterapi tedavilerinin ardından RAI tedavisi verilmesi önerilir. RAI tedavisinin bir önceki gün akşamdan başlamak üzere uzun etkili steroid grubundan deksametazon (ör: Kordexa gibi) ile yüksek doz steroid tedavisi önerilir. 3 gün süreyle 8 mg deksametazon 2x1 olacak şekilde başlanır. Dozlar her 3 günde bir azaltılarak kesilmelidir (ilk 3 günden sonra 4 mg 2x1, ardından 4 mg 1x1 olarak). Bu tedavinin başlandığı hastalarda mutlaka tuzsuz diyet yapılması gerektiği ve mide koruyucu ile birlikte verilmesi gerektiği un-

tulmamalıdır. Ek hastalığı olan ve başka ilaç kullanımı olan hastalarda ilgili klinisyen ile işbirliği yapılarak doz değişikliğine gidilebileceği akılda tutulmalıdır.

### KAYNAKLAR

- 1- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209-249.
- 2- Haugen, B. R., Alexander, E. K., Bible, K. C., Doherty, G. M., Mandel, S. J., Nikiforov, Y. E., ... & Wartofsky, L. (2016). 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 26(1), 1-133. Ken W, Masayuki U, Kunihiko F. (2016). Three cases of respiratory failure after I-131 radioiodine therapy. *Rinsho Hoshasen*, 61(2), 373-378.
- 3- Ken W, Masayuki U, Kunihiko F. (2016). Three cases of respiratory failure after I-131 radioiodine therapy. *Rinsho Hoshasen*, 61(2), 373-378.
- 4- Adramerinas, M., Andreadis, D., Vahtsevanos, K., Pouloupoulos, A., & Pazaitou-Panayiotou, K. (2021). Sialadenitis as a complication of radioiodine therapy in patients with thyroid cancer: where do we stand?. *Hormones*, 1-10.
- 5- Hesselink EN, Links TP (2015) Radioiodine treatment and thyroid hormone suppression therapy for differentiated thyroid carcinoma: adverse effects support the trend toward less aggressive treatment for low-risk patients. *Eur Thyroid J* 4:82–92.
- 6- Kim, J. W., Kim, J. M., Choi, M. E., Kim, S. K., Kim, Y. M., & Choi, J. S. (2020). Does salivary function decrease in proportion to radioiodine dose?. *The Laryngoscope*, 130(9), 2173-2178.
- 7- Lee, S. L. (2010). Complications of radioactive iodine treatment of thyroid carcinoma. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 8(11), 1277-1287.
- 8- Zetting G, Hanselmayer G, Fueger BJ, Hofman A, Pirich C, Nepp J, et al. (2002). Long-term impairment of the lacrimal glands after radioiodine therapy: a cross-sectional study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 29(11):1428-32.
- 9- Fard-Esfahani, A., Emami-Ardekani, A., Fallahi, B., Fard-Esfahani, P., Beiki, D., Hassanzadeh-Rad, A., & Eftekhari, M. (2014). Adverse effects of radioactive iodine-131 treatment for differentiated thyroid carcinoma. *Nuclear medicine communications*, 35(8), 808-817.
- 10- Koca, G., Singar, E., Akbulut, A., Yazihan, N., Yumuşak, N., Demir, A., & Korkmaz, M. (2021). The Effect of Resveratrol on Radioiodine Therapy-Associated Lacrimal Gland Damage. *Current Eye Research*, 46(3), 398-407.

- 11- Lu, L., Shan, F., Li, W., & Lu, H. (2016). Short-term side effects after radioiodine treatment in patients with differentiated thyroid cancer. *BioMed research international*, 2016.
- 12- Lee, T. C., Harbert, J. C., Dejter, S. W., Mariner, D. R., & VanDam, J. Vocal Cord Paralysis Following I- 131 Ablation.
- 13- An, N. T. G., & Trung, N. Q. (2021). Effect of radioiodine therapy (131I) on blood cells of differentiated thyroid carcinoma patients. *Vietnam Journal of Biotechnology*, 19(3), 449-457.
- 14- Sönmez, B., Bektaş, Ö., Erkut, N., & Sönmez, M. (2021). Assessment of Long-Term Hematologic Effects in Differentiated Thyroid Cancer Patients Treated with Radioactive Iodine. *Turkish Journal of Hematology*, 38(4), 306.
- 15- Kloos, R. T., Duvvuri, V., Jhiang, S. M., Cahill, K. V., Foster, J. A., & Burns, J. A. (2002). Nosalacrimal drainage system obstruction from radioactive iodine therapy for thyroid carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(12), 5817-5820.
- 16- Sawka, A. M., Lea, J., Alshehri, B., Straus, S., Tsang, R. W., Brierley, J. D., ... & Goldstein, D. P. (2008). A systematic review of the gonadal effects of therapeutic radioactive iodine in male thyroid cancer survivors. *Clinical endocrinology*, 68(4), 610-617.
- 17- Moon, S., Yi, K. H., & Park, Y. J. (2022). Risk of Adverse Pregnancy Outcomes in Young Women with Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers*, 14(10), 2382.
- 18- Ceccarelli, C., Bencivelli, W., Morciano, D., Pinchera, A., & Pacini, F. (2001). 131I therapy for differentiated thyroid cancer leads to an earlier onset of menopause: results of a retrospective study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(8), 3512-3515.
- 19- Wu, Y., Fang, Q., Jin, Q., Du, W., Zhang, X., & Chen, D. (2021). Parathyroid hormone level changes following radioiodine therapy for thyroid cancer: a prospective observational study. *Endocrine Practice*, 27(4), 342-347.
- 20- Pacilio, M., Conte, M., Frantellizzi, V., De Feo, M. S., Pisani, A. R., Marongiu, A., ... & De Vincentis, G. (2022). Personalized Dosimetry in the Context of Radioiodine Therapy for Differentiated Thyroid Cancer. *Diagnostics*, 12(7), 1763.
- 21- Lee, J., Sogutlu, G., Leard, L., Zarnegar, R., Bailey, J., Golden, J., ... & Clark, O. (2007). Lung transplantation for pulmonary metastases and radiation-induced pulmonary fibrosis after radioactive iodine ablation of extensive lung metastases from papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*, 17(4), 367-369.
- 22- Pasqual, E., Schonfeld, S., Morton, L. M., Villoing, D., Lee, C., Berrington de Gonzalez, A., & Kitahara, C. M. (2022). Association between radioactive iodine treatment for pediatric and young adulthood differentiated thyroid can-

cer and risk of second primary malignancies. *Journal of Clinical Oncology*, 40(13), 1439-1449.

Kim, S., Bang, J. I., Boo, D., Kim, B., Choi, I. Y., Ko, S., ... & Lee, H. Y. (2022). Second primary malignancy risk in thyroid cancer and matched patients with and without radioiodine therapy analysis from the observational health data sciences and informatics. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 1-10.



## Lutesyum Tedavileri Yan Etki Yönetimi

**Dr.Öğr. Üyesi Özge Ulaş Babacan**

*Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp AD,*

*ORCID ID: 0000-0002-8687-5769*

### ÖZET

*Radyonüklid tedavi, tedavi edilmesi hedeflenen organa spesifik bir peptit ve şelatlanmış  $\beta$  ışını yayan spesifik radyofarmasötüğün kanser hücrelerine sitotoksik radyasyon vermek amacıyla intravenöz olarak sistemik uygulanması işlemidir. Lutesyum tedavisi nöroendokrin tümörlerde ve prostat kanserlerinde tedavi amacıyla kullanılır. Lutesyum tedavisi sonrası akut ve ciddi bir yan etki beklenmemekle birlikte genellikle semptomatik tedaviyle geçebilecek ya da tedavi öncesi profilaktik ilaçlarla ortaya çıkmadan önlenilecek yan etkileri bulunmaktadır. Ancak yan etkilerin iyi bilinip tedavi aralarında hastaların yakından takip edilmesi gerekmektedir.*

**Anahtar Kelimeler:** *Radyonüklid, lutesyum, yan etki*

### ABSTRACT

*Radionuclidotherapy is the process of intravenous systemic administration of a specific peptide and chelated  $\beta$ -ray emitting specific radiopharmaceutical to the target organ to deliver cytotoxic radiation to cancer cells. Lutetium therapy is used for the treatment of neuroendocrine tumors and prostate cancers. Although no acute and serious side effects are expected after lutetium treatment or can be prevented before they occur with prophylactic drugs before treatment. However side effects should be well known and patients should be followed closely between treatments.*

**Keywords:** *Radionuclide, lutetium, sideeffect*

### 1- Prostat Kanserinde Lutesyum-177 PSMA Tedavisinin Yan Etki Yönetimi

Lutesyum-177 PSMA Radyonüklid Tedavisi, kastrasyon dirençli metastatik prostat kanserinde (KDMPK) genellikle tüm tedaviler denendikten sonra direnç gelişen hastalara uygulanan bir tedavi yöntemidir. Tedavi öncesi

Ga-68 PSMA PET/BT (Galyum-68 Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi) görüntüleme çalışması ile yeterli PSMA ligand uptake olan KDMPK'li hastalarda tedavi verilebilir. PSMA ekspresyonu düşük olan hastalarda tedaviye yanıtları da düşük düzeyde olacağı için Lu-177 PSMA tedavisi önerilmez. PSMA tutulum oranları ve yaygınlığına göre Lu-177 PSMA tedavisi için uygun hastaların tedavileri planlanır. Metastaz sayısı veya bölgesi ile ilgili herhangi bir sınırlama yoktur. Ancak beyin metastazı ve yaygın kemik iliği metastazı olan hastalara dikkat edilmelidir.

Tedavi öncesinde hastadan histopatolojik raporu, son radyolojik ve nükleer tıp taramaları, rutin laboratuvar tetkik sonuçları (CBC-biyokimya vs), tedavi öyküsü (prostektomi, kemoterapi, radyoterapi tarihleri ve süreleri) ve özgeçmiş gibi ayrıntılı anamnez alınmalı ve hastaya nükleer tıp uzmanı tarafından tedavinin amacı ve sonucu, olası yan etkileri, tedavi sırasında ara ve takip yönetimi, radyasyon maruziyetini en düşük seviyede tutmak için tedavi sonrası izlenecek önlemler hastaya anlatılmalı ve yazılı onam formu alınmalıdır.

Aşağıda belirtilen kontrendikasyonlar açısından hasta tedavi öncesi ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir.

#### Kesin kontrendikasyonlar

- ✓ Tedavi öncesi Ga-68 PSMA görüntülemesinde lezyonlarda aktivite tutulumu olmaması ve tutulum yetersizliği
- ✓ Eşlik eden şiddetli akut hastalık varlığı (kontrol edilemeyen hepatik koma, akut böbrek yetmezliği vb.)
- ✓ Kontrol edilemeyen ciddi psikiyatrik hastalık varlığı

#### Rölatif Kontrendikasyonlar

- ✓ Yaşam beklentisi 6 aydan az olanlar (ECOG performans skoru>2)
- ✓ Tedavi edilmemiş idrar yolu tıkanıklığı veya hidronefroz varlığı
- ✓ Organ fonksiyonunda progresif bozulma
  - GFR<30 mL/dk veya kreatinin üst sınırın 2 katından fazla olması
  - Karaciğer enzimlerinin üst sınırın 5 katından fazla olması
  - Myelosüpresyon; toplam beyaz hücre sayısı  $2.5 \times 10^9$  den az
  - $Hb \leq 8$  g/dl (semptomatik anemi durumunda tedavi öncesi eritrosit süspanasyonu transfüzyonu yapılabilir).
- ✓ Radyonüklid tedaviden 4 hafta öncesinde kemoterapi veya kemik hedefli radyonüklid tedavi, pelvis veya omurga gibi kemik iliği alanlarında genişletilmiş radyoterapi uygulananlar.
- ✓ Radyoterapi ya da cerrahi uygulanması gereken acil durumlar; omurilik kompresyonu veya kırıklar gibi.



### Tedavi Protokolü

Lu-177 PSMA tedavisi alanında deneyimli hemşire, tekniker ve nükleer tıp uzmanı tarafından verilmelidir. Bu tedavinin başlangıcında yapılan premedikasyon asıl olarak tedavi sırasında gelişmesi muhtemel yan etkileri önlemeye yöneliktir. Tedavi öncesi hastada yeterli hidrasyon sağlanmalıdır. Damar yolunu açar açmaz önce pantoprozol (ör: progas) içerikli mide koruyucu 40mg10cc serum fizyolojik ile sulandırıldıktan sonra iv puşe olarak yapılır. 1 ampul avil (45.5 mg), 1 ampul deksametazon (8mg), 1 ampul ondansetron 8mg 100 cc SF içerisinde 30 dk da bitecek şekilde verilir. Ancak kardiyovasküler hastalık gibi hidrasyonun yüklenmeye sebep olabileceği hastalarda dikkatli olunmalı, gerekirse düşük düzeyde hidrasyon yapılmalıdır. Uygulanacak radyofarmasötik, 100 ml salin ile seyreltilerek 30 dakikada gidecek şekilde intravenöz yolla uygulanmalıdır. İdrar tutamayan hastalarda radyasyon maruziyetini en aza indirmek amacıyla idrar sondası kullanılması uygun olur.

Ağrı veya obstrüktif ödem gelişme riski olan serebral, spinal veya diğer metastazlı hastalarda tedaviden birkaç gün önce yüksek doz deksametazon grubu kortikosteroidler başlanmalıdır (ör: Kordexa). Günde 3x8 mg şeklinde uygulanabilir ve hasta kliniğine göre maksimum 32mg doza kadar çıkılabilir. Tedavi sonrasında ödem etkisinin beklendiği ilk günlerde de devam edilerek, hastanın klinik bulguları ve şikayetlerine göre tedavi dozu azaltılarak (her 3 günde bir yarıya indirilerek) kesilmelidir.

Lu-177 tedavisi sonrası metastatik tutulum alanlarında da tedaviye bağlı ödem gelişmektedir. Abdominal lenfadenopatisi olan hastalarda üreterlere yakın lenfadenopatisi olanlarda ödem etkisiyle bası ihtimali, tedavi öncesi dikkatlice değerlendirilmelidir. Bu tür hastalar tedavi öncesi Ürolojiye konsülte edilmelidir ve radyonüklid tedavi sonrası hastanın idrar çıkışı sorulmalıdır. Genellikle premedikasyon sırasında verilen steroid ile hasta Lu-177 tedavisini iyi tolere etmektedir ancak hastanın idrar çıkışında durma veya azalma olması durumunda nefrostomi kateteri takılması açısından ürolojiye mutlaka yeniden konsülte edilmelidir. Abdominal lenfadenopatisi olan hastalarda bir sonraki tedavi öncesinde abdominal ultrasonografi ile lenf nodlarının boyutlarına, hastanın klinik bulguları ve semptomlarına göre tekrar yüksek doz steroid verilip verilmeyeceğine karar verilmelidir.

Tedavi sonrası hastalara ilk 3 gün hamile ve çocuklardan uzak durulması gerektiği ve radyasyon güvenliği anlatılır. Lu-177 tedavisi 8 siklus şeklinde ve 4-6 hafta arayla uygulanacak şekilde ayarlanmalıdır. Tedavi aralarında 2 hafta arayla hastalara kan takibi yapılarak kemik iliği baskılanması ve böbrek fonksiyonlarında bozulma ile ilgili olası yan etkiler değerlendirilmelidir.

### **Yan Etkiler ve Yönetimi**

Enjeksiyondan hemen sonra, akut ve ciddi bir yan etki bildirilmemiştir.

Tedavi sonrası ilk bir ay en sık görülen yan etki yorgunluktur. Ayrıca iştahsızlık ve nadiren diyare de görülebilir (1). Hepsi kısa süreli ve herhangi bir tedaviyi gerektirmeyecek düzeydedir.

### **Bulantı-Kusma**

Tedavi sonrası ilk 48 saatte en sık görülen yan etkidir. Bu nedenle hastalara tedavi sırasında yukarıda protokolü anlatıldığı şekilde profilaktik olarak antiemetikler uygulanır. Klinik gereklilik halinde hasta taburcu edilirken bulantısı devam eden hastalara ondansetron 8mg 1x1 veya metpamid10mg 2x1 reçete edilebilir.

### **Ağız kuruluğu**

Tedavi sonrası en sık görülen yan etkilerden biridir. PSMA'nın parotis ve submandibuler bezlerdeki fizyolojik yoğun tutulumu nedeniyle hastalarda sıklıkla ağız kuruluğu görülmektedir. Hatta bazı çalışmalarda hastaların kserostomi nedeniyle tedaviye devam etmek istemedikleri bildirilmiştir (2,3). Geç dönemde hastaların yaklaşık %20'sinde ağız kuruluğu görülse de bu durum genellikle geçicidir. Yakın zamanda yapılan faz2 çalışmada hastaların %87'sinde hafif derecede ağız kuruluğu görülmüştür (4). Tedavi sırasında tükürük bezlerine PSMA alımının azaltılmasına yönelik tedavi öncesi 30 dakika önce başlayarak tedavi sırasında ve sonrasında birkaç saat devam edebilecek şekilde buz uygulaması önerilebilir. Ancak çoğu zaman buz uygulamasını hastalar daha az tolere ettiği için çoğu merkezde buz uygulaması yapılmamaktadır.

### **Kemik iliği toksisitesi**

Hastalarda en yaygın olarak bildirilen ciddi yan etki hematolojik toksisitedir ve genellikle yaygın kemik/kemik iliği metastazı olan hastalarda beklenir. Ancak kemik/kemik iliği metastazı olmayan hastalarda da hafif anemi, trombositopeni görülebilir (5). Özellikle kemik/kemik iliği metastazı yaygın olan hastalarda tedavi sonrası hemotoksositeye bağlı anemi, trombositopeni ve/veya nötropeni görülebilir.

-Anemi; Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımlamasına göre anemi: hemoglobinin (Hb), yetişkin erkekte 13g/dl'nin, yetişkin kadında 12 g/dl'nin altı olarak tanımlanır (6). Hastada pür anemi olması Lutesyum tedavisi için kontrendikasyon oluşturmamakla birlikte, Hb düzeyin 8 ng/dl'nin altında ve semptomatik anemilerde hasta Tıbbi Onkoloji veya Hematoloji birimlerine yönlendirilerek eritrosit süspansiyonu uygulanması sağlanır. Eritrosit süspansiyon uygulamasının ardından hastaya Lu-177 tedavisi verilebilir.

-Trombositopeni; Çevresel kanda normalde trombosit (platelet) sayısı 150.000 ile 450.000/milimetreküp arasındadır. 150.000/mm<sup>3</sup> altına düştüğünde trombositopeniden bahsedilir (7). 75.000/mm<sup>3</sup> altına indiğinde lutesyum tedavisi için kontrendikasyon oluşturur. Ancak hastaya trombosit nakli sonrası Lu-177 tedavisi verilebilir.

-Lökopeni; Nötrofillerin periferik kanda normal değeri 3.000–7.000/mm<sup>3</sup>dür(8). 2,5×10<sup>9</sup>/L'den az olduğu durumlarda lutesyum tedavisi kontrendikedir.

### **Kilo Kaybı ve İştahsızlık**

Tedavi sonrası iştahsızlık ve nadiren diyare de görülebilir. Hastalara genellikle iştah açıcı ilaçlar önerilmemektedir. Klinik gereklilik halinde Tıbbi Onkoloji ile işbirliği ile takviye gıdalar önerilebilir.

### **Nefrotoksisite**

Nefrotoksisite, Lu-177 PSMA tedavisinde kanıtlanmış bir yan etki olmasa da bazı çalışmalarda %4-5 oranında nefrotoksisite gelişebileceği gösterilmiş olup, bu etkinin daha çok hastada hipertansiyon, diyabet, ileri yaş ve kronik böbrek yetmezliği gibi risk faktörlerine bağlı olduğu rapor edilmiştir (9,10).

### **Renal obstrüksiyon**

Yaygın abdominopelvik lenf nodu metastazı olan hastalarda nadiren de olsa, tedavi sonrası oluşan ödeme sekonder üreterlere bası sonucu renal obstrüksiyon ve buna bağlı hidronefroz gelişebilir. Lu-177 tedavisi sonrası bizim kliniğimizde 2 hastada tedavi sonrası gelişen ödeme ve sonuçta lenf nodlarının üretere basısına bağlı olarak renal obstrüksiyon gelişmiş ve hastalara Üroloji Anabilim Dalı tarafından nefrostomi kateteri takılması gerekmiştir. Bu nedenle yaygın abdominopelvik lenf nodu olan hastalarda, tedavi öncesi alınan anamnezde mutlaka idrar çıkışında problem olup olmadığı sorulmalı ve tedavi öncesi hasta Üroloji Anabilim Dalı'na konsülte edilmelidir.

## **2- Nöroendokrin Tümörlerde Lutesyum-177 DOTATATE Tedavisinin Yan Etki Yönetimi**

Lutesyum-177 (Lu-177) DOTATATE tedavisi, genel olarak lokal ileri evre veya metastatik nöroendokrin tümörlerde (NET) somatostatin analoglarına yanıt alınamayan durumlarda, Ga-68 DOTATATE PET/BT görüntüleme ile somatostatin reseptör-2 (SSTR-2) pozitifliği gösterilen hastalarda kullanılır. Ayrıca metastatik feokrositoma ve paraganglioma hastalarında da görüntüleme yöntemleriyle DOTATATE tutulumu gösterilmiş hastalarda Lu-177 DOTATATE tedavisi tercih edilebilir (11,12).

Aşağıda belirtilen kontrendikasyonlar açısından hasta tedavi öncesi ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir.

Kontrendikasyonları

- ✓ Gebelik ve emzirme
- ✓ Hematolojik fonksiyonlarda azalma
  - Hemoglobin < 8 g/dL
  - Platelet <  $75 \times 10^9/L$
  - Lökosit <  $2 \times 10^9/L$
- ✓ Karaciğer fonksiyonlarında azalma
  - Total bilirubin normal değerinin 3 katından fazla artması
  - Albümin < 30g/L
  - Protrombin zamanının normal değerinin 1.5 katının üzerine çıkması
- ✓ Kalp yetmezliği

### Tedavi Protokolü

Hastaya Lu-177 DOTATATE uygulamasından önce tedavi sırasında gelişmesi muhtemel yan etkileri önlemeye yönelik premedikasyon uygulanır. Hastalara profilaktik olarak hastanede antiemetikler uygulanır. Bu amaçla öncelikli olarak progas 40mg ampul 10cc serum fizyolojik ile sulandırıldıktan sonra i.v. enjekte edilir. Sonrasında 100 cc serum fizyolojik içerisine, 1 ampul (45.5mg) feniramin hidrojen maleata içeren antihistaminik, 8mg dek-sametazon ve 8mg ondansetron eklenerek 30 dakika süre içinde iv olarak uygulanır. Lu-177 DOTATATE tedavisi uygulandıktan sonra, radyofarmasötüğün böbrek tübüllerinde birikmesi nedeniyle böbrek toksisitesinin azaltılması gerekmektedir. Bu amaçla hastaya radyonüklid tedaviye başlamadan önce tedaviye başlanmadan önce arjinin ve lizin içeren kombine aminoasit solüsyonları uygulanması da önerilir. Bu amaçla hastaya iki koldan damar-yolu açılır, hepasalamin (aminoasit solüsyonu) 1500cc radyonüklid tedaviye başlanmadan 15-30 dakika önce intravenöz yolla 4 saat süreyle verilir. Radyonüklid için ayrı koldan açılmış damaryolundan Lu-177 DOTATATE tedavisi 100 mL serum fizyolojik içerisinde, hepasalamin infüzyonundan 15-30 dakika sonra verilmeye başlanır ve 30 dakika süreyle gönderilir. Bu uygulama ile böbreğin maruz kaldığı radyasyon oranının yaklaşık %27 oranında azaltıldığı gösterilmiştir (13,14).

Tedavi öncesi hasta somatostatin analogu kullanıyor ise; uzun etkili somatostatin analogları 4-6 hafta, kısa etkili somatostatin analogları ise 24 saat önce kesilir. Somatostatin analogları, lutesyum tedavisi sonrası 48-72 saat sonrasında uygulanabilir. Tedavi sonrası hastalara ilk 3 gün hamile ve çocuklardan uzak durulması gerektiği ve radyasyon güvenliği anlatılır. Lu-177 tedavisi 8 siklus şeklinde ve 4-6 hafta arayla uygulanacak şekilde ayar-

lanmalıdır. Tedavi aralarında 2 hafta arayla hastalara kan takibi yapılarak olası yan etkiler değerlendirilmelidir.

### **Yan Etkiler ve Yönetimi**

#### **Bulantı- Kusma**

Bulantı ve kusma en yaygın görülen akut yan etkilerdir ve genellikle tolere edilebilir. Tedavi öncesi uygulanan aminoasit solüsyonları sonucunda ortaya çıkar ve 48 saat içinde geçer. Bu nedenle yukarıda anlatıldığı üzere Lu-177 tedavi öncesi premedikasyon sırasında intravenöz ondansetron uygulaması yapılır. Tedavi sonrası hasta taburcu edilirken klinik gereklilik halinde bulantısı devam eden hastalara ondansetron 8mg 1x1 veya metoklopramid HCl (metpamid) 10mg 2x1 reçete edilir.

#### **Kemik iliği toksisitesi**

Hematolojik toksisite genellikle 2-8 haftalar arasında meydana gelir. En sık trombositopeni ve lökopeni görülür. Kemik iliği doz kısıtlayıcı iki organdan biridir. Hastalarda anemi de görülebilir ancak transfüzyon ihtiyacı çok nadir gerekir. Hematolojik toksisite için en önemli risk faktörlerinden biri tedavi öncesi veya sonrası azalan böbrek fonksiyonları nedeniyle kemik iliğinin daha fazla radyasyona maruz kalmasıdır. Ayrıca ileri yaş, tedavi öncesi beyaz kan hücre sayımının (WBC) düşük olması, geniş tümör kitlesi ve daha önceden uygulanmış kemoterapötik varlığı da risk faktörlerindedir (12). Yaygın kemik metastazlarının bulunması da hematolojik toksisiteyi artırabilir, ayrıca tedavi öncesi hastaya kemoterapötik uygulandıysa hematolojik toksisite oluşabileceğinden kemoterapötikler sonrası en az 4-6 hafta geçtikten sonra lutesyum tedavisi uygulanmalıdır (15-17). Nadiren de olsa literatürde myelodisplastik sendrom ve akut lösemi gelişen vakalar sunulmuştur. Ayrıca akut lösemi ve myelodisplastik sendrom tanısı konulan vakalar ortalama 7 ay içerisinde kaybedilmiştir (18).

#### **Nefrotoksisite**

Verilen Lu-177 DOTATATE, glomerüller filtrasyon yoluyla atıldığı için tübüllerden reabsorbsiyona uğrar ve proksimal böbrek tübüllerinde tutulur. Bu nedenle böbrekler doz kısıtlayıcı iki organdan biridir. Tedavi öncesi aminoasit solüsyonları uygulaması ile böbrek tübüllerinden radyofarmasötüğün yarışmalı inhibisyonu ile geri emilimini azaltır. Bu amaçla aminoasit solüsyonu (hepasalamin) 1500cc radyonüklid tedaviye başlanmadan 15-30 dakika önce intravenöz yolla 4 saat süreyle verilir. Böylece nefrotoksisite oranı yüzde 30'a yakın düzeyde azaltılmıştır. Nefrotoksisite için risk faktörleri arasında; kontrolsüz diyabet, hipertansiyon, 60 yaş üstü olmak ve daha ön-

ceden nefrotoksik kemoterapötiklerin uygulanmış olması sayılabilir (19). Takipteki hastalarda nadiren böbrek yetmezliği geliştiği literatürde bildirilmiş olup, bunlarda postrenal (hidronefroz) ve prerenal (şiddetli ishal, kusma ve gastrointestinal kanamaya bağlı dehidratasyon) olarak bildirilmiştir (17).

### **Endokrin fonksiyonlarında bozulma**

Lutesyum-177 tedavisi sonrası endokrin fonksiyon bozukluğu nadirdir ve genellikle geçicidir. Lutesyum tedavisi sonrası nadiren hipotiroidi ve HbA1c seviyeleri yükselebilir(20). Literatürde primer hipertiroidisi olan bir hastaya Lu-177 DOTATATE tedavisi verildikten sonra hızla hipotiroidi gelişen bir vaka sunulmuştur (21). Endokrin bozuklukları genellikle geçici yan etkiler olmasına rağmen, bazı hastalarda hipotiroidi kalıcı hale gelmiştir. Ayrıca post-menopozal kadınlarda gonadotropin seviyelerinde azalma ve erkeklerde spermatogenezde azalma da gözlenmiştir (20). Nadir görülen yan etkiler oldukları için hastalar rutinde hormonlar yönünden takip edilmez, ancak şikayet varlığında ileri tetkiklere ihtiyaç duyulur.

### **Kardiyotoksisite**

Bu yan etkiler ile ilgili literatürde birkaç vaka bildirilmiştir. Kardiyak fonksiyonlar normal olan kardiyak metastazlı hastaya lutesyum tedavisi verildikten sonra kardiyotoksisite gelişmiş, lutesyum tedavisinden sonraki 3 yıllık sürede kalıcı kardiyak fonksiyon bozukluğu ve ardından uygulanan 2 siklus Lu-177 DOTATATE tedavisi sonrası kardiyomyopati gelişmiştir (12).

### **Hepatotoksisite**

Çok sık rastlanmayan bir yan etkidir. Brabender ve ark. çalışmasına göre, 581 nöroendokrin tümürlü hastanın 20'sinde Lu-177 DOTATATE tedavisi sonrası hepatotoksisite geliştiği, bu hastaların yalnızca 3'ünde 3 ay sonra karaciğer transaminazlarında yükseklik devam ettiği rapor edilmiştir (12). Riff ve ark., karaciğer metastazlı gastroenteropankreatik nöroendokrin tümürlü 17 hastanın 10'unda hepatotoksisite geliştiği ve %59'unda asit geliştiğini rapor etmişlerdir (22). Jiyang ve ark. çalışmasında ise 30 hastanın yalnızca birinde ilk tedavi dozundan sonra hepatotoksisite ortaya çıkmış ancak 2. siklustan önce kendiliğinden normale dönmüştür. Hastaların hiçbirinde tedavi sonrası karaciğer yetmezliği görülmemiş ve buna bağlı tedavi bırakılmamıştır(23).

### **Diğer Nadir Yan Etkiler**

Yorgunluk ve karın ağrısı genellikle hafif olarak görülür ve kendini sınırlar. İshal, iştahsızlık, kas ve iskelet ağrısı, baş ağrısı, kızarma, baş dönmesi, saç dökülmesi, öksürük görülebilir (21). Saç dökülmesi kalıcı değildir ve

oldukça nadirdir. Ağrı yakınmaları için parasetamol grubu ağrı kesiciler önerilebilir.

### **Vazoaktifamin Salınımı Nedeniyle Oluşabilecek Diğer Yan etkiler**

Lutesyum-177 DOTATATE tedavisi sonrası oluşan hormonal krizin kesin mekanizması tam olarak açıklanamamış olsa da birkaç mekanizmaya bağlı olabileceği düşünülmüştür; Lutesyumun beta ışıması nedeniyle tümör harabiyeti, kısa etkili somatostatin analoglarının tedavi öncesi kesilmesi, hastaneye yatış ve/veya tedaviye duygusal stres tepkisi ve aminoasitlerin uygulanması bu yan etkilerin sebebi olarak düşünülmektedir. Lutesyum tedavisi sonrası hormonal kriz son derece nadir görülen bir yan etkidir. Vipoma ve bronşiyal karsinoidli hastalar daha çok risk altında olduğu bildirilmiştir (24). Vipomalı, bronşiyal karsinoidli ya da tümör yükü fazla olan hastalarda ayrıca ilk tedavisinden sonra hormonal kriz gelişen hastalarda, Lu-177 DOTATATE tedavisinde dikkatli olunmalı, bu hastalarda somatostatin analogları kesilmeden ve kortikosteroidlerle kombine halinde tedavi verilmelidir. Ayrıca tedavi dozu yarıya indirilebilir (24). Bu yan etkinin görülme ihtimalinin olduğu hastalar mutlaka radyonüklid tedavi öncesi onkolojiye konsülte edilmelidir.

### **Karsinoid Kriz**

Lutesyum-177 DOTATATE tedavisi uygulandıktan sonra tümörlü dokudan salınan aminler sonucu ortaya bazı semptomlar çıkabilir. Karsinoid tümörlü hastada karsinoid kriz sonucu kardiyak arrest ile sonuçlanan vakalar bildirilmiştir. Literatürde sunulan bir olguda kardiyak arrest gelişen hastaya kardiyak yaşam desteği verildikten sonra başarısız olunmuş sonrasında intravenöz 100µg Okreotid 2 dakika arayla 2 doz şeklinde uygulanmış ve hasta geri dönmüştür. Ayrıca resüsitasyon sonrası 50 µg/saat infüzyon şeklinde devam edilmiş ve ilerleyen 6 gün içerisinde kesilmiştir (25). Bu nedenle kliniklerde temel yaşam desteğinde kullanılan malzemeler dışında okreotid de mutlaka bulundurulmalıdır. Hasta stabilize edildikten sonra yapılan ileri incelemelerde, hastaya karsinoid kalp hastalığı sendromu teşhisi konulmuş ve kapak replasmanı yapılmıştır. Metastatik karsinoid tümörlü hastaların %10'u karsinoid sendromludur. Karsinoid sendrom en sık kızarma, ishal ve hemodinamik bozukluk ile ortaya çıkar. Karsinoid kalp hastalığı ise karsinoid sendromlu hastaların %20-50 'sinde bulunur. Karsinoid sendrom için risk faktörleri arasında 5-HIAA seviyesi yüksekliği ve yüksek tümör yükü yer alır. Karsinoid krizin genellikle orta bağırsak tümörlerinde görüldüğü de akılda tutulmalıdır. Karsinoid tümörlü hastalarda tedavi öncesi kardiyoloji konsültasyonu ve ekokardiyografi yapılması uygundur.

Karsinoid kriz, aşırı seratonin ve diğer vazoaktif aminlerin salınımı sonucu şiddetli ishal, kardiyak aritmiler ve şiddetli bronkospazmın neden olduğu vazodilatasyon ve hipovolemiye bağlı derin hipotansiyona neden olan bir sendromdur. Hastaların hemodinamik destek ve mekanik ventilasyon gibi ihtiyaçları nedeniyle yoğun bakıma yatırılması gerekebilir. Katekolaminler tümör hücrelerinden seratonin salınımını uyardıkları için, ortaya çıkan hipotansiyonun tedavisinde adrenalin, fenilefrin, metaraminolün kullanılması gerekir. İntravenöz okreotid tedavisinin yaşamı tehdit eden karsinoid krizinin etkilerini geri çevirmede hemen etkili olduğu bildirilmiştir (26). Spesifik tedavi 250-500 µg intravenöz bolus ardından 100-150µg/saat infüzyon şeklinde uygulanmalıdır. Mevcut hastane şartlarında octreotidin 0.1mg ampulleri bulunmaktadır. Kriz anında bu ampulün yarısı i.v. olarak yapılır. Geri kalan yarısı saatte 500µg hızda gidecek şekilde mai içinde verilir. Hipertansiyon gelişmesi halinde 5-10 mg hidralazin veya 0.2mg clonidine verilebilir. Bunların dışında atenolol veya metoprolol de verilebilir. Hipertansiyon açısından 30-60 dk.da yanıt alınmazsa nicardipine verilir. Yüksek karsinoid kriz riski taşıyan hastalara tedavi sonrası 24 saat içinde kısa ve uzun etkili somatostatin analogları ve deksametazon verilmeli, hasta 24 saat gözetim altında tutulmalıdır.

### **Gastrinoma**

Literatürde gastrinoması olan hastaya uygulanan lutesyum-177 DOTATATE tedavisi sonrası salınan aşırı gastrin sonucunda mide perforasyonu geliştiği bildirilmiştir. Ancak bu hasta kalan tüm tedavi sikluslarını tamamlayabilmiştir (25). Gastrinomalı hastalara tedavi öncesi yüksek doz PPI (Proton Pompa İnhibitörleri) reçete edilebilir.

### **Vipoma ve İshal**

Vipomalı hastalarda gelişen şiddetli ishal sonucu hastaya i.v. sıvı ve potasyum desteği verilmek zorunda kalınabilir. Lutesyum tedavisine rağmen ishali azalmayan ve artan vakalarda ise tedavi kesilmesi düşünülmelidir. Vipomalı hastalara lutesyum tedavisi öncesi ishali önlemek amacıyla barsak düzenleyiciler (loperamid) reçete edilmelidir (25). Loperamid, iki tablet (4 mg) ile başlanır ve her sulu defekasyondan sonra 1 tablet (2 mg) verilir. Günlük doz 16 mg'ı geçmemelidir. Genellikle ilk 48 saat içinde tedaviye klinik cevap alınır.

### **İnsülinoma ve Hipoglisemi**

İnsülinomalarda, yüksek plazma insülini ve yüksek C-peptid ile karakterize hiperinsülinizm nedeniyle hipoglisemi görülür. Semptomatik insüli-



noması olan hastaların, Lu-177 DOTATATE uygulandıktan sonra gelişen hipoglisemi i.v. glukoz, diazoksit ve subkutanokreotid uygulamalarıyla tedavi edilmelidir. Bu hastalarda semptom olarak, hipoglisemiye bağlı gelişen baş ağrısı, diplopi, bulanık görme, konfüzyon, anormal davranışlar, letarji ve amnezi gibi nöroglükopenik semptomlar ve nadiren nöbet ve koma görülebilir. Ayrıca otonomik sinir sistemi bulguları olan terleme, halsizlik, açlık hissi, tremor, bulantı, sıcaklık hissi, anksiyete ve çarpıntı da görülebilir. Genel olarak semptomsuz insülinomalı hastalarda lutesyum tedavisi verildikten sonra da hipoglisemi gelişme riski düşüktür yine de hastalara gecelik kan şekeri takipleri yapılmalıdır. Ayrıca ilk siklustan sonra hipoglisemi gelişmeyen hastalarda diğer sikluslarda da hipoglisemi gelişme riski düşüktür. Hipoglisemi semptomları olan insülinoma hastasına lutesyum tedavisi uygulanacak ise tedavi öncesi hipoglisemi önleme amaçlı karbonhidrattan zengin diyet uygulaması ve diazoksit uygulaması daha sonrasında kısa etkili okreotid ajanları önerilmiştir. Bu bağlamda hastalara dektroz infüzyonu ve diazoksit 3x25mg oral başlanır. Bunlara rağmen hipoglisemik atakları devam eden hastalara ise 3x100 mcg subkutan okreotid başlanır. Okreotid ajanları lutesyum tedavisinden en az 24 saat önce kesilmelidir. Genel olarak lutesyum tedavisine yanıt veren hastalarda, diyare hipoglisemi gibi semptomlarda da azalma görülmüştür. Lu-177 DOTATATE tedavisi, hormonal semptomları çok şiddetli olan hastalarda somatostatin analogları kesilemeden verilmek zorunda kalmıştır. Genellikle hastaların çoğunda hormonal semptomların ilk tedavi siklusundan sonra ortaya çıkmıştır (25,26).

### **Feokrositoma**

Feokrositoma hastalarında yoğun katekolamin salınımı sebebiyle, hipertansiyon, hipotansiyon, myokardiyaliskemi, kardiyomyopati, pulmoner ödem ve şok gibi birçok klinik özelliğe sahiptir. Alfa ve beta adrenerjik blokajlarla tedavi edilmelidir (18). Fenoksibenzamin (10 mg kapsül) oral ve en sık kullanılan alfa blokerdir. Yaklaşık 24 saat süren bir yarı ömre sahiptir. İlmli hipertansiyonu olan hastalarda günde 10 mg fenoksibenzamin ile başlanır, ciddi hipertansiyonda günde iki kez 10 mg dozunda başlanmalıdır. Çoğu hastada doz günde 30-60 mg/ gün'dür ancak bazı hastalarda doz 200mg/gün'e kadar çıkabilir. Doksazosin, prazosin ve urapidil gibi selektif alfa1 blokeri ilaçlar da kullanılabilmesine karşın yan etkileri daha fazla olması sebebiyle ilk olarak tercih edilmezler. Labetolol ve karvedilol gibi alfa1 ve beta adrenerjik blokaj yapan ilaçlar da denenebilir. Labetolol her 12 saatte bir 100mg oral başlanır ve maksimum 1200 mg'a ulaşıncaya kadar her iki günde bir doz artırılır. Kalsiyum kanal blokerleri de kullanılabilen diğer ilaç gruplarıdır ve alfa blokerlerin yanına eklenebilirler. Kardiyak outputu ar-

tırdıkları için kalp yetmezliği olan hastalarda tercih edilmezler. Nikardipin oral yolla her sekiz saatte bir 20-40mg dozunda verilebilir.

### KAYNAKLAR

1. Heck, M. M., Tauber, R., Schwaiger, S., Retz, M., D'Alessandria, C., Maurer, T., ... & Eiber, M. (2019). Treatment outcome, toxicity, and predictive factors for radioligand therapy with <sup>177</sup>Lu-PSMA-I&T in metastatic castration-resistant prostate cancer. *European urology*, 75(6), 920-926.
2. Feuerecker, B., Tauber, R., Knorr, K., Heck, M., Beheshti, A., Seidl, C., ... & Eiber, M. (2021). Activity and adverse events of actinium-225-PSMA-617 in advanced metastatic castration-resistant prostate cancer after failure of lutetium-177-PSMA. *European urology*, 79(3), 343-350.
3. Jackson, P., Hofman, M., McIntosh, L., Buteau, J. P., & Kumar, A. R. (2022, March). Radiation dosimetry in <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 therapy. In *Seminars in Nuclear Medicine* (Vol. 52, No. 2, pp. 243-254). WB Saunders.
4. Hofman, M. S., Violet, J., Hicks, R. J., Ferdinandus, J., Thang, S. P., Akhurst, T., ... & Sandhu, S. (2018). [<sup>177</sup>Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology*, 19(6), 825-833.
5. Emmett, L., Willowson, K., Violet, J., Shin, J., Blanksby, A., & Lee, J. (2017). Lutetium 177 PSMA radionuclide therapy for men with prostate cancer: a review of the current literature and discussion of practical aspects of therapy. *Journal of medical radiation sciences*, 64(1), 52-60.
6. Feuerecker, B., Tauber, R., Knorr, K., Heck, M., Beheshti, A., Seidl, C., ... & Eiber, M. (2021). Activity and adverse events of actinium-225-PSMA-617 in advanced metastatic castration-resistant prostate cancer after failure of lutetium-177-PSMA. *European urology*, 79(3), 343-350.
7. Jackson, P., Hofman, M., McIntosh, L., Buteau, J. P., & Kumar, A. R. (2022, March). Radiation dosimetry in <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 therapy. In *Seminars in Nuclear Medicine* (Vol. 52, No. 2, pp. 243-254). WB Saunders.
8. Das, S., & Dasari, A. (2021). Epidemiology, incidence, and prevalence of neuroendocrine neoplasms: are there global differences?. *Current oncology reports*, 23, 1-7.
9. Gallyamov, M., Meyrick, D., Barley, J., & Lenzo, N. (2020). Renal outcomes of radioligand therapy: experience of <sup>177</sup>lutetium—prostate-specific membrane antigen ligand therapy in metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Clinical Kidney Journal*, 13(6), 1049-1055.
10. Yordanova, A., Becker, A., Eppard, E., Kürpig, S., Fisang, C., Feldmann, G., ... & Ahmadzadehfar, H. (2017). The impact of repeated cycles of radioligand therapy using [<sup>177</sup> Lu] Lu-PSMA-617 on renal function in patients with hormone refractory metastatic prostate cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 44, 1473-1479.

11. Satapathy, S., Mittal, B. R., & Bhansali, A. (2019). Peptide receptor radionuclide therapy in the management of advanced pheochromocytoma and paraganglioma: A systematic review and meta-analysis. *Clinical endocrinology*, *91*(6), 718-727.
12. Taïeb, D., Jha, A., Treglia, G., & Pacak, K. (2019). Molecular imaging and radionuclide therapy of pheochromocytoma and paraganglioma in the era of genomic characterization of disease subgroups. *Endocrine-related cancer*, *26*(11), R627-R652.
13. Kwekkeboom, D. J., Krenning, E. P., Scheidhauer, K., Lewington, V., Lebtahi, R., Grossman, A., ... & Plöckinger, U. (2009). ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: somatostatin receptor imaging with <sup>111</sup>In-pentetreotide. *Neuroendocrinology*, *90*(2), 184-189.
14. Plöckinger, U., Rindi, G., Arnold, R., Eriksson, B., Krenning, E. P., de Herder, W. W., ... & Wiedenmann, B. (2004). European Neuroendocrine Tumour Society. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS). *Neuroendocrinology*, *80*(6), 394-424.
15. Bergsma, H., Konijnenberg, M. W., van der Zwan, W. A., Kam, B. L., Teunissen, J. J., Kooij, P. P., ... & Kwekkeboom, D. J. (2016). Nephrotoxicity after PRRT with <sup>177</sup>Lu-DOTA-octreotate. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, *43*, 1802-1811.
16. Sabet, A., Ezziddin, K., Pape, U. F., Ahmadzadehfar, H., Mayer, K., Pöppel, T., ... & Ezziddin, S. (2013). Long-term hematotoxicity after peptide receptor radionuclide therapy with <sup>177</sup>Lu-octreotate. *Journal of Nuclear Medicine*, *54*(11), 1857-1861.
17. Bergsma, H., Konijnenberg, M. W., Kam, B. L., Teunissen, J. J., Kooij, P. P., de Herder, W. W., ... & Kwekkeboom, D. J. (2016). Subacute haematotoxicity after PRRT with <sup>177</sup>Lu-DOTA-octreotate: prognostic factors, incidence and course. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, *43*, 453-463.
18. Brabander, T., van der Zwan, W. A., Teunissen, J. J., Kam, B. L., Feelders, R. A., de Herder, W. W., ... & Kwekkeboom, D. J. (2017). Long-term efficacy, survival, and safety of [<sup>177</sup>Lu-DOTA<sup>0</sup>, Tyr<sup>3</sup>] octreotate in patients with gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine tumors. *Clinical Cancer Research*, *23*(16), 4617-4624.
19. Kolasin'ska-Ćwikła, A., Łowczak, A., Maciejkiewicz, K., & Ćwikła, J. B. (2018). Peptide receptor radionuclide therapy for advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors—from oncology perspective. *Nuclear Medicine Review*, *21*(2), 115-124.
20. Teunissen, J. J., Krenning, E. P., de Jong, F. H., de Rijke, Y. B., Feelders, R. A., van Aken, M. O., ... & Kwekkeboom, D. J. (2009). Effects of therapy with [<sup>177</sup>Lu-DOTA 0, Tyr 3] octreotate on endocrine function. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, *36*, 1758-1766.

21. Gubbi, S., Al-Jundi, M., Del Rivero, J., Jha, A., Knue, M., Zou, J., ... & Lin, F. I. K. (2021). Case report: primary hypothyroidism associated with lutetium 177-DOTATATE therapy for metastatic paraganglioma. *Frontiers in Endocrinology*, *11*, 587065.
22. Riff, B. P., Yang, Y. X., Soulen, M. C., Pryma, D. A., Bennett, B., Wild, D., ... & Metz, D. C. (2015). Peptide receptor radionuclide therapy-induced hepatotoxicity in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *Clinical nuclear medicine*, *40*(11), 845-850.
23. Jiang, Y., Liu, Q., Wang, G., Sui, H., Wang, R., Wang, J., ... & Chen, X. (2022). Safety and efficacy of peptide receptor radionuclide therapy with <sup>177</sup>Lu-DOTA-EB-TATE in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *Theranostics*, *12*(15), 6437.
24. Dhanani, J., Pattison, D. A., Burge, M., Williams, J., Riedel, B., Hicks, R. J., & Reade, M. C. (2020). Octreotide for resuscitation of cardiac arrest due to carcinoid crisis precipitated by novel peptide receptor radionuclide therapy (PRRT): A case report. *Journal of Critical Care*, *60*, 319-322.
25. Zandee, W. T., Brabander, T., Blažević, A., Kam, B. L., Teunissen, J. J., Feelders, R. A., ... & De Herder, W. W. (2019). Symptomatic and radiological response to <sup>177</sup>Lu-DOTATATE for the treatment of functioning pancreatic neuroendocrine tumors. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *104*(4), 1336-1344.
26. de Keizer, B., van Aken, M. O., Feelders, R. A., de Herder, W. W., Kam, B. L., van Essen, M., ... & Kwekkeboom, D. J. (2008). Hormonal crises following receptor radionuclide therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [<sup>177</sup>Lu-DOTA 0, Tyr 3] octreotate. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, *35*, 749-755.



## Karaciğer Tümörlerinde Y-90 Mikroküre Tedavisi Yan Etki Yönetimi

**Dr.Öğr. Üyesi Özge Ulaş Babacan**

*Tokat Gaziosman Paşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp AD,*

*ORCID ID: 0000-0002-8687-5769*

### ÖZET

*Radyomikroküre tedavisi (radyoembolizasyon), lokal karaciğer tümörlerinde son yıllarda kullanımı giderek yaygınlaşan, ileri evre primer ve metastatik karaciğer tümörlerinin tedavisinde önemli bir tedavi seçeneği olmuştur. Karaciğerde organ kanlanması arteriyel sistem dışında ayrıca portal venöz sistem ile de olmaktadır. Sağlıklı hepatositlerin beslenmesi portal venöz sistem tarafından olurken, neoplastik hücrelerin beslenmesi genel olarak hepatikarteriyel sistem tarafından olmaktadır. Bu sayede hepatik tümörlere intraarteriyel yoldan yüksek enerjili tedavi edici radyasyon yüklü mikroküreler verildiğinde, kanlanmaları büyük ölçüde portal venöz sistemden olan sağlıklı hepatosit hücreleri bu radyasyon hasarından korunmuş olacaktırlar. Tedavi verilecek hastalarda tedavi sonrası hastanın hayatını sağlıklı şekilde sürdürmesine yetecek kadar sağlıklı karaciğer hücre rezervlerinin olması gereklidir. Ayrıca radyasyonun etkileri sadece karaciğerde değil akciğer, safra yolları ve mide gibi komşu organlarda da görüleceğinden dolayı yan etki yönetiminde en önemli faktör tedavi verilecek hastaların seçimi olacaktır.*

**Anahtar Kelimeler:** *Yttrium-90 Mikroküre, Karaciğer, Yan etki*

### ABSTRACT

*Radiomicrosphere therapy (radioembolization) has become an important treatment option in the treatment of advanced primary and metastatic liver tumors, the use of which has become increasingly common in local liver tumors in recent years. In addition to the arterial system, organ blood supply in the liver also occurs with the portal venous system. While the nutrition of healthy hepatocytes is by the portal venous system, the nutrition of neoplastic cells is generally by the hepatic arterial system. In this way, when high-energy therapeutic*

*tic radiation-loaded microspheres are given intra-arterially to hepatic tumors, healthy hepatocyte cells, whose blood supply is largely from the portal venous system, will be protected from this radiation damage. Patients to be treated should have enough healthy liver cell reserves to maintain a healthy life treatment. In addition, since the effects of radiation will be seen not only in the liver but also in neighboring organs such as the lung, biliary tract and gastric, the most important factor in the management of side effects will be the selection of the patients to be treated.*

**Keywords:** Yttrium-90 Microsphere, Liver, Side Effect

### **Karaciğer Tümörlerinde Y-90 Mikroküre Tedavisi Yan Etki Yönetimi**

Yitrium-90 (Y-90) mikroküre tedavisi, primer veya metastatik sekonder karaciğer tümörlerinde, femoral arter yoluyla hepatik arterin tümörü besleyen ilgili dalından, tümöre mikrodolaşım yoluyla tedavi edici özellikteki beta yayan Y-90 radyofarmasötiği yüklenmiş mikrokürelerin verilmesi yoluyla yapılan radyonüklid tedavi yöntemidir. Saf beta partikülü yayan Y-90'ın dokudaki penetrasyonu maksimum 11 mm ve ortalama penetrasyonu ise 2 mm'dir. Yarılanma süresi ise 64.1 saattir. Karaciğer tümörlerinin hepatik arterden, sağlıklı hepatosit hücrelerinin ise portal venden beslendiği bilinmektedir ve böylece sağlıklı hepatositlerin radyasyonun etkisinden korunması sağlanır.

Günümüzde Y-90 işaretli olarak erişilebilen resin ve cam mikroküreler olmak üzere iki çeşit radyomikroküre bulunmaktadır. Bunlar SIR-Spheres reçine mikroküreler ve Thera Sphere cam mikrokürelerdir.

	<b>TheraSphere</b>	<b>SIR-Spheres</b>
Malzeme	• Cam mikroküre	• Reçine mikroküre
Parçacık boyutu	• 20-30 mm	• 20-60 mm
Embolizasyon etkisi	• Hafif	• Hafif- orta
Doz	• 3-20 GBq	• 3 GBq
Tedavi başına partikül sayısı	• 1.2-8 milyon	• 30 milyona kadar

### **Endikasyonlar**

- Anrezehtabl veya inoperabl primer veya metastatik (kolon ve NET metastazları başta olmak üzere) karaciğer tümörleri
- Anrezehtabl karaciğer tümörlerinde lezyonun küçültülerek rezeksiyon veya transplantasyon şansı kazandırmak

## **Kontrendikasyonlar**

### **Kesin Kontrendikasyonları**

- Gebelik ve emzirme
- 1 aydan kısa yaşam süresi beklentisi
- Hepatik arterin kataterize edilemediği durumlar
- Anjiyografi veya hepatik arter perfüzyon sintigrafisinde gastrointestinal organlarda anjiyografik tekniklerle önlenmesi mümkün olmayan ekstra hepatik kaçak saptanması
- Hepatopulmoner şant nedeniyle akciğer parankimine limitlerin üzerinde radyasyon dozu maruziyeti olasılığı ( ilk tedavide 30 Gy, çoklu tedavilerde kümülatif 50 Gy )
- Aktif hepatik enfeksiyon

### **Rölatif Kontrendikasyonları**

- Karaciğer tümör yükünün %50-70'in üzerinde olması
- ECOG performans skalasının 2'nin üzerinde olması
- Total bilirubin değerinin 2 mg/dl'nin üzerinde olması
- Asit varlığı, serum albümin değerinin 3 g/dL'den düşük, karaciğer enzimlerinin üst sınırının 5 katından yüksek olması
- Radyomikroküre tedavisi ile etkileşimi olduğu düşünülen sistemik tedavi (antianjiyogenezis tedavileri, radyosensitizan kemoterapötikler, karaciğer toksisitesi olan tedaviler) ile eş zamanlı uygulamalardan kaçınılmalıdır.

## **Radyoembolizasyon Tedavisinin Planlanması**

### **Anjiyografik Değerlendirme**

Karaciğerin vasküler anatomisinin ayrıntılı bir şekilde ortaya konması, anatomik varyasyonların, tedavi planlanan alanı besleyen arterler ve bunların akım özelliklerinin bilinmesi gibi amaçlarla deneyimli bir radyolog tarafından anjiyografik değerlendirmede hedeflenen tedavi alanına göre sağ ya da sol hepatik arter enjeksiyonları yapılmalıdır. Sistik arterin tedavi alanında kaldığı durumlarda mümkünse sistik arterin distaline geçerek tedavi yapılmalıdır. Ancak bunun mümkün olmadığı durumlarda sistik arterin proksimalinden geçici ya da kalıcı embolizasyonu tedaviden hemen önce yapılabileceği gibi, kolesistektomi gerektiren radyasyona bağlı kolesistit gelişim riski oldukça düşük (<%2) olması sebebiyle bu işlem yapılmayabilir.

Kemoterapi alan hastalarda hepatik arterin frajilitesi arttığı için, kemoterapi uygulanan hastalarda en az 4-6 hafta sonrasında bu işlemin yapılması önerilmektedir. Kemoterapötikler içinde hepatik arter intimasında frajiliteye en sık sebep olan bevacizumab tedavisi mutlaka sorgulanmalıdır.

Hepatik arterin anjiyografisi sırasında hepatic arter dallarına Tc-99m MAA (teknesyum 99m Makroagregat Albümin)'nin 75-150 MBq dozda ve yaklaşık 400.000 partikül içerecek şekilde hazırlanmış olması gerekmektedir.

### **Yan Etkiler**

- Halsizlik, abdominal ağrı, bulantı-kusma, ateş ve transaminazlarda geçici yükselme sıklıkla karşılaşılan ve ilk bir haftada görülebilen yan etkilerdendir ve hastaneye yatırılmayı gerektirmez. Hastaya semptomatik tedavi olarak antipiretikler, antiemetik (ondansetron 8mg), proton pompa inhibitörleri (pantoprazol 40mg tedaviden 1 hafta öncesinden ve 4 hafta sonrasına kadar) ve steroidler (deksametazon 16mg başlanır, tedaviden sonra 4 günde bir yarıya düşürülerek 4mg'a düşükten sonra kesilir) verilmelidir. Daha nadir ancak şiddetli yan etkiler olarak, kronik abdominal ağrı, hedef dışı organlarda radyasyona bağlı gastrit, gastrik ülser, intestinal ülser, kanama, pankreatit görülebilen ciddi yan etkilerdendir ve ilgili branşa konsülte edilerek tedavi edilmesi gerekir.
- Bir diğer ciddi yan etki radyasyon pnömonitidir. Önlemek için tek seansta doz 30 Gray'in altında, kümülatif doz ise 50 Gray'in altında olmalıdır. Genellikle tedaviden sonraki 1-2 ayda gelişir. Tomografide simetrik buzlu cam dansite artışları ve düzensiz radyoopasiteler şeklinde görülür. Tedavisinde günlük 30- 40mg prednizolon eş değeri başlanıp iki haftada bir 10 mg düşülerek 12 haftada kesilmesi önerilir. Gelişen fibrozisin ise maalesef tedavisi yoktur.
- Hepatopulmoner şantı %13'ün üzerinde olan vakalarda radyasyon pnömonisi gelişme ihtimalinin arttığı gösterilmiştir (1). Hayatı tehdit eden bir komplikasyon olan radyasyon pnömonisine sekonder ilerleyici pulmoner yetmezlik, belirgin hepatopulmoner şantı olan herhangi bir hastada Y-90 tedavisinin kullanılmasından kaçınılarak önlenabilir (1,2). Hepatopulmoner şant, hipervasküler bir tümör olan Hepatosellüler Karsinomda (HCC) diğer tümörlere oranla daha sık görülür bu nedenle HCC olan hastalarda hepatopulmoner şant açısından daha dikkatli olunmalıdır (3). Bir diğer risk faktörleri ise tümör yükünün yüksek olması, vasküler invazyon ve infiltran natürde tümör varlığıdır (4).
- Özellikle karaciğer tümörü olan hastalarda radyasyona bağlı safra yolları komplikasyonları olarak biliyer darlıklar, kolesistit, apse bildirilmiştir. Sistik arterin tedavi alanında kaldığı durumlarda mümkünse sistik arterin distaline geçerek tedavi yapılmalıdır. Ancak bunun mümkün olmadığı durumlarda kolesistektomi gerektiren radyasyona bağlı kolesistit gelişim riski oldukça düşük (<%2)' tür (1).



- Karaciğer Hasarı; Radioembolization Induced Liver Disease (REILD), genellikle 4-8 hafta arasında görülür. Hastalar sarılık ve asit ile başvururlar. Anormal karaciğer fonksiyon testleri (tümör progresyonu veya safra yolları tıkanıklığı olmaksızın bilirubin, ALP, GGT, albüminde düşüş. ALT ve AST göreceli olarak normal sınırlarda), yeni ortaya çıkan asit ya da mevcut asitin artması, yorgunluk ve histopatolojik olarak veno-occlusive hastalık tanısı ile konulur. Bilirubin seviyeleri 3mg/dl' nin üzerindedir (5,6). Tedavi sonrası tam kan sayımı ve kan biyokimyası genellikle tedaviden 1 ay sonra istenir. Tedaviye bağlı karaciğer fonksiyon bozukluğunu değerlendirmede, karaciğer transaminazlarının ve bilirubinin yükselmesi, INR, albümin ve ALP (alkalenfosfataz) artışının takip edilmesi gerekir. REILD hastalığı kesin bir tedavisi olmayan, geliştiğinde multipl organ yetmezliği ve ölümle sonuçlanabilen ciddi bir hastalıktır. Kesin tanısı karaciğer biyopsisi ile konulur. Risk faktörlerinde, karaciğere yönelik tedaviler ve bu tedavilerin sayısı (radyoembolizasyon öncesi/sonrası), tümör yükü ve uygulanan aktivitenin fazla olmasıdır. 0.8 Gb/l'nin üzerinde aktivite uygulanan hastalarda risk artmıştır (7,8,9,10,11). Gil-Alzugaray ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada risk faktörü olan hastalarda profilaktik olarak, 2 ay boyunca ursodeoksikolik asit (600mg/gün) ve metilprednizolon (4-8mg/gün) uygulanmış ancak REILD insidansında azalmaya yol açmadığı gözlenmiştir, ancak REILD insidansını azaltmada umut verici olan ilacın defibrotid olduğu (henüz araştırma aşamasında) ve profilaktik olarak uygulanan hastalarda REILD görülme sıklığının azaldığı gösterilmiştir (7,12).
- Tedavi planlaması için yapılan hepatik arter perfüzyon sintigrafisinde genellikle karşılaşılabilen bir yan etki, falsiform arter trasesi boyunca karın ön duvarına çoğunlukla supraumblikal deri altı yumuşak dokuya kaçak bulgusu izlenebilmektedir. Bu nedenle deri altı enflamasyon ve radyasyon hasarı gelişme riskine karşı tedavi sırasında karın ön duvarına soğuk kompres uygulaması önerilmektedir. Eğer karın ön duvarına belirgin kaçak varsa, ağrı ve nekroz gibi komplikasyonların engellenmesi amacıyla falsiform arter embolizasyonu düşünülebilir. Hepatik arteriyografi sırasında vasküler yaralanma ihtimali çok düşük olsa da özellikle kemoterapi sonrası damar duvarı zayıflayan hastalarda gelişebilecek bir durumdur.
- Hematolojik bir yan etkiye sebep olmamakla birlikte, en eski mikrosfer cihazının kullanılmasından sonra Y-90 sızmasına bağlı olarak pansitopeni bildirilmiştir (13).

**KAYNAKLAR**

1. Leung, T. W., Lau, W. Y., Ho, S. K., Ward, S. C., Chow, J. H., Chan, M. S., ... & Li, A. K. (1995). Radiation pneumonitis after selective internal radiation treatment with intraarterial 90yttrium-microspheres for inoperable hepatic tumors. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 33(4), 919-924.
2. Riaz, A., Awais, R., & Salem, R. (2014). Side effects of yttrium-90 radioembolization. *Frontiers in oncology*, 4, 198.
3. Gaba, R. C., Zivin, S. P., Dikopf, M. S., Parvinian, A., Casadaban, L. C., Lu, Y., & Bui, J. T. (2014). Characteristics of primary and secondary hepatic malignancies associated with hepatopulmonary shunting. *Radiology*, 271(2), 602-612.
4. Devulapalli, K. K., Fidelman, N., Soulen, M. C., Miller, M., Johnson, M. S., Ad-do, E., ... & Kerlan Jr, R. K. (2018). 90Y radioembolization for hepatic malignancy in patients with previous biliary intervention: multicenter analysis of hepatobiliary infections. *Radiology*, 288(3), 774-781.
5. Gil-Alzugaray, B., Chopitea, A., Iñarrairaegui, M., Bilbao, J. I., Rodriguez-Fraile, M., Rodriguez, J., ... & Sangro, B. (2013). Prognostic factors and prevention of radioembolization-induced liver disease. *Hepatology*, 57(3), 1078-1087.
6. Kwok, P. C. H., Leung, K. C., Cheung, M. T., Lam, T. W., Szeto, L. T., Chou, S. Q. H., ... & Law, C. K. (2014). Survival benefit of radioembolization for inoperable hepatocellular carcinoma using yttrium-90 microspheres. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 29(11), 1897-1904.
7. Sangro, B., Gil-Alzugaray, B., Rodriguez, J., Sola, I., Martinez-Cuesta, A., Viudez, A., ... & Bilbao, J. I. (2008). Liver disease induced by radioembolization of liver tumors: description and possible risk factors. *Cancer*, 112(7), 1538-1546.
8. Gil-Alzugaray, B., Chopitea, A., Iñarrairaegui, M., Bilbao, J. I., Rodriguez-Fraile, M., Rodriguez, J., ... & Sangro, B. (2013). Prognostic factors and prevention of radioembolization-induced liver disease. *Hepatology*, 57(3), 1078-1087.
9. Kennedy, A. S., McNeillie, P., Dezarn, W. A., Nutting, C., Sangro, B., Wertman, D., ... & Salem, R. (2009). Treatment parameters and outcome in 680 treatments of internal radiation with resin 90Y-microspheres for unresectable hepatic tumors. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 74(5), 1494-1500.
10. Lewandowski, R. J., Memon, K., Mulcahy, M. F., Hickey, R., Marshall, K., Williams, M., ... & Salem, R. (2014). Twelve-year experience of radioembolization for colorectal hepatic metastases in 214 patients: survival by era and

- chemotherapy. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 41, 1861-1869.
11. Piana, P., McCann, J. W., Anne, R., Gonsalves, C. F., Sato, T., Eschelman, D. J., ... & Brown, D. B. (2011). Abstract No. 206: Toxicities following radioembolization with Y90 SIR-Spheres: Incidence and contributing risk factors at a single center. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 3(22), S89.
  12. Dignan, F. L., Wynn, R. F., Hadzic, N., Karani, J., Quaglia, A., Pagliuca, A., ... & Haemato-oncology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology and the British Society for Blood and Marrow Transplantation. (2013). BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation. *British journal of haematology*, 163(4), 444-457.
  13. Murthy, R., Nunez, R., Szklaruk, J., Erwin, W., Madoff, D. C., Gupta, S., ... & Hicks, M. E. (2005). Yttrium-90 microsphere therapy for hepatic malignancy: devices, indications, technical considerations, and potential complications. *Radiographics*, 25(suppl\_1), S41-S55.

