

Hedefe yönelik tedavilerde en sık görülen yan etkiler: nasıl yönetilmeli?

Most frequently seen side effects of targeted therapy: how to manage?

Dr. Önder Kara¹, Dr. Bülent Akdoğan²

¹Nusaybin Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Mardin

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Metastatik renal hücreli karsinom (mRHK) tedavisinde kullanılan hedefe yönelik tedavinin gelişimi ile beraber, hastalar daha uzun süreler medikal tedavi alabilme ve daha uzun sağkalım avantajı elde etmişlerdir. Bu durum, mRHK tedavisinde onay almış sorafenib, sunitinib, pazopanib, interferon-alfa ile kombine bevasizumab, temsirolimus ve everolimus adlı ilaçların yan etkileriyle mücadelede yeni güçlükleri ortaya çıkarmıştır. Yan etkilerin izlemi ve tedavisiyle ilgili belirli öneriler bulunmakla birlikte, sadece bir kaç konuda konsensüs öneriler yapılabilmektedir. İlaça bağlı gelişen yan etkilerin optimum izlem ve tedavisi hasta motivasyonu ve genel sağkalıma olumlu katkıda bulunacaktır.

Anahtar kelimeler: Yan etkiler, renal hücreli karsinom, hedefe yönelik tedavi

İletişim (✉): blntakdogan@yahoo.com

ABSTRACT

With the advent of targeted therapy for the treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC), patients had the advantage of longer periods of medical treatment and longer survival. This has raised the challenges in the management of adverse events (AEs) associated with the sorafenib, sunitinib, pazopanib, bevasizumab in combination with interferon alpha, temsirolimus, and everolimus, which are, targeted agents approved in RCC. Suggestions for monitoring and managing AEs have been published, but there are few consensus recommendations. Optimum monitoring and managing of AEs will increase the patient motivation and overall survival.

Key words: adverse events, renal cell carcinoma, targeted therapy

Moleküler biyoloji ve genetik kodun çözülmesi sayesinde kanser hücrelerinde yeni hedef moleküller keşfedilmekte ve özellikle bunlara yönelik tedaviler geliştirilmektedir. Son 10 yıl içinde gelişmekte olan anti-kanser ilaçları, konvansiyonel yaklaşımların aksine hedefe yönelik tedaviler şeklinde olmaktadır (1). Hedefe yönelik ajanların etki alanı tümör hücrelerinin büyüme ve gelişmesi aşamasında gerekli olan hücre sinyal yollarının engellenmesi üzerinedir. Tedavinin asıl amacı hiçbir ayırım yapmaksızın vücuttaki tüm hızlı bölünen hücreleri hedef alan geleneksel kemoterapinin ötesinde kusursuz bir şekilde kanser hücrelerini hedeflemektir. Hedefe yönelik tedavilerin kemoterapotik ajanlara en önemli üstünlüğü, terapötik indekslerinin yüksek olmasıdır ve kullanım alanları giderek artmaktadır. Hedefe yönelik ajanların kullanımının artması, yeni toksisite çeşitleriyle karşılaşmamızı sağlamış ve bunlara yönelik tedavi modaliteleri oluşturma gerekliliğini ortaya çıkarmıştır.

RHK'nın moleküler biyolojisinin son yıllarda daha iyi anlaşılması ile tedavide hedef alınabilecek birçok moleküler yol belirlenmiştir. Hedefe yönelik ilaçların ilk kullanım alanı lokal ileri evre ve mRHK'da nefrektomi sonrası sağkalımı ve iyilik halini uzatmak olmuştur. İmmünoterapi ve geleneksel kemoterapiye üstünlüğü yanında, erken evre hastalıkta cerrahi ile birlikte veya ileri evre hastalıkta cerrahi öncesi bu ilaçların kullanılabilmesi günümüzdeki sıcak ilginin diğer bir sebebidir.

“Hedefe yönelik ilaçların ilk kullanım alanı lokal ileri evre ve mRHK'da nefrektomi sonrası sağkalımı ve iyilik halini uzatmak olmuştur. İmmünoterapi ve geleneksel kemoterapiye üstünlüğü yanında, erken evre hastalıkta cerrahi ile birlikte veya ileri evre hastalıkta cerrahi öncesi bu ilaçların kullanılabilmesi günümüzdeki sıcak ilginin diğer bir sebebidir.”

Hedefe yönelik tedavide kullanılan ajanlar, monoklonal antikolar, tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) ve mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitörleridir. Kısa bir sürede mRHK'da kullanımı onaylanmış birçok ilaç kullanıma girmiştir. Bu ajanların kullanımına bağlı ortaya çıkan yan etkilerin tedavisine yönelik yayınlar giderek artmaktadır. Fakat tedavi algoritmasında henüz net bir konsensus oluşmamıştır. Tedavi sırasında önlem, erken teşhis ve fark edildiğinde uygulanan optimal tedavi yan etki yönetimindeki esas başlıklardır.

Tablo 1. mRHK tedavisinde kullanılan hedefe yönelik tedavi ajanlarının en sık görülen yan etkileri.

Yan Etki	Sorafenib	Sunitinib	Pazopanib	Bevasizumab + IFN- α	Temsirolimus	Everolimus
Gastrointestinal yan etkiler						
Konstipasyon	+	++	-	++	++	-
İshal	++	++	++	++	++	++
Dispepsi	-†	++	+	-	-	+
Ağız kuruluğu	-†	++	-	-	-	+
Şişkinlik	-	++	+	-	-	-
Ağızda yanma	-	++	-	-	-	-
Bulantı	++	++	++	++	++	++
Oral ağrı	-	++	-	-	+	-
Oral aft	-†	++	+	++	++	++
Kusma	++	++	++	++	++	++
Cilt ve cilt altı yan etkiler						
Akne	-†	+	-	-	++	+
Saç dökülmesi	++	++	+	-	-	-
Kuru cilt	++	++	+	++	-	++
Eritem	++	+	+	-	-	+
Saç rengi değişikliği	-	++	++	-	-	-
El-ayak sendromu	++	++	+	+	-	+
Tırnak bozukluğu	-	+	-	-	++	+
Kaşıntı	++	+	+	-	++	++
Döküntü	++	++	+	-	++	++
Ciltte renk değişikliği	-	++	+	++	-	-
Solunumsal, GİS ve Kardiyak yan etkiler						
Öksürük	-	+	-	-	++	++
Dispne	-	+	-	+	++	++
Burun kanaması	-	++	+	+	++	++
Pnömoni	-	-	-	-	+	++
Metabolizma						
Anoreksiya	+	++	+++††	++	++	++
Hipokalemi	-	-	-	+	++	++
Diabetes Mellitus	-	-	-	+	++	++
Hiperkolesterolemi	-	-	-	-	++	++
Hiperlipidemi	-	-	-	-	++	++
Lenfatik sistem						
Nötropeni	-†	++	+	++	+	++
Trombositopeni	-	++	+	++	++	++
Anemi	-†	++	-	+	++	++
Lökopeni	-†	+	+	++	+	-
Lenfopeni	-	+	-	-	+	++
Laboratuvar bozuklukları						
Kan kreatininin yüksekliği	-	+	+	-	++	++
Artmış ALT	-†	+	++	-	++	++
Artmış AST	-†	+	++	-	+	++
Artmış bilirubin	-	+	+,§§	-	-	++

†= Multipl tümör tiplerinde çalışmalarda ≥ 1 - $<10\%$ arasında bildirilen, ++= Çalışmalarda $\geq 10\%$ bildirilen, += Çalışmalarda ≥ 1 - $<10\%$ arasında bildirilen, -= Bildirilmemiş veya $<1\%$ arasında bildirilen, §§= Hiperbilirubinemi

Hedefe yönelik tedavi ajanlarının yan etki profiline genel bakış

Bir yan etki, bir çok ilaçla ortak olarak görülebilirken, bazen bir gruba özgü, bazen de tek ilaca özgü olabilir. Örneğin sunitinib kullanımına bağlı hipotiroidizm gelişme olasılığı yüksektir fakat bu durum diğer ilaçlara bağlı da olabilir. mRHK'da kullanılan onaylı ilaçların, en sık görülen yan etkileri Tablo 1'de, hayati tehlikeye sebep olabilen ciddi yan etkileri ise Tablo 2'de özetlenmiştir.

Monoklonal antikolar

Bevasizumab

Bevasizumab, *vascular endothelial growth factor* (VEGF)'e karşı geliştirilmiş intravenöz olarak verilen bir monoklonal antikordur ve mRHK tedavisinde standart kemoterapiye kombine edilerek kullanılır. Bevasizumab ile yapılan randomize, çift körlü iki farklı faz 3 çalışmada daha önceden tedavi almamış metastatik RHK'lı hastalarda bevasizumab + IFN- α kombinasyonunun etkinliği araştırılmıştır (2,3). AVOREN (Avastin® and Roferon®

in Renal Cell Carcinoma) çalışmasında (n=649) bevasizumab + IFN- α kombinasyonu, plasebo + IFN- α ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada bevasizumab + IFN- α kombinasyon grubunda hastaların %30'undan fazlasında yan etki ortaya çıkmış, 3. veya 4. derece yan etki ortaya çıkma oranı ise %5'den fazla olarak bildirilmiştir. Bu grupta hipertansiyon, proteinüri ve kanama oranları sırasıyla %26, %18, %33 olarak görünürken, plasebo+ IFN- α grubunda bu oran sırasıyla %9, %3, %9'dur (3). Yorgunluk ve halsizlik grupların tamamında en sık ortaya çıkan

Tablo 2. mRHK tedavisinde kullanılan hedefe yönelik tedavi ajanlarının ciddi ve hayati tehdit eden yan etkileri.

Adverse events	Sorafenib	Sunitinib	Pazopanib	Bevasizumab + IFN-a	Temsirolimus	Everolimus
Hematolojik yan etkiler	-	U†	-	+	-	-
İnfeksiyon	-	-	-	-	-	+++
Pnömoni	-	-	-	-	+	+++
Plevral effüzyon	-	-	-	-	+	-
Perikardial effüzyon	-	-	-	-	U	-
Hepatotoksisite	-	-	+†	-	-	-
Hepatobilier olaylar	-	U†	-	-	-	-
Pancreatic olaylar	-	U†	-	-	-	-
Böbrek yetmezliği	U	-	-	-	+	-
Gİ perforasyon	+	U†	U†	+	U	-
Hemoraji	-	++	U†	+	-	-
Beyin kanaması	-	-	U	-	U†	-
Yara yeri iyileşme bozukluğu	-	-	-	++	+	U
VTE	-	U†	-	-	+	-
ATE	-	-	U†	+	-	-
Kardiyak iskemi	U†	-	U	-	-	-
Hipertansif kriz	U	-	-	-	-	-
Hipertansif ensefalopati	-	-	-	U†	-	-
Reversible posterior lökoensefalopati	U	-	-	U	-	-

ATE= Arteriyal tromboemboli, Gİ= Gastrointestinal, VTE= Venöz tromboemboli, IFN-a= İnterferon alpha, U= Nadir, <1% bildirilen, †= Bildirilen ölümcül vakalar, += Çalışmalarda ≥1 ve <10% bildirilen, ++= Çalışmalarda ≥10% bildirilen;

yan etkidir (3,4). Bevasizumab verilen grupta 3. ve 4. derece hipertansiyon hastaların %6'sında, proteinüri %8'inde görülmüştür (2). Arteriyel tromboemboli (ATE), gastrointestinal (GIS) perforasyon, yara iyileşme bozuklukları ve konjestif kalp yetmezliği (KKY) tüm yan etkilerin %1'ini oluşturmakta ve asıl olarak bevasizumab alan grupta görülmektedir (3). Kanseri ve Lösemi Grubu B (CALGB – Cancer and Leukemia Group B) tarafından yapılan 90206 no'lu çalışmada ise, mRHK'lı hastalar (n=732) IFN-α veya IFN-α ve bevasizumab tedavi gruplarına randomize edilmişlerdir. Bevasizumab + IFN-α grubunda mide bulantısı, yorgunluk, proteinüri, nötropeni, hipertansiyon en sık görülen yan etkilerdir (4) ve görülme oranı sadece interferon alan gruba göre anlamlı olarak fazladır. Her iki grup birlikte değerlendirildiğinde derece 3 ve 4 kardiyak iskemi, sol ventrikül disfonksiyonu ve gastrointestinal

perforasyon görülme oranı %1 iken gruplar ayrıldığında bevasizumab + IFN-α alan grupta görülme ihtimali anlamlı olarak yüksektir. Yapılan tüm çalışmalar göz önüne alındığında ATE %4, ilaca bağlı ölüm %1-2 oranında bildirilmiştir (2-4).

Yan etkilerin izlemi ve tedavi yöntemleri

Bevasizumaba bağlı ciddi yan etki izleminde dozun azaltılmasının tedavide yeri yoktur. Özellikle ciddi hemoraji, yeni ortaya çıkan hemoptizi, gastrointestinal perforasyon ve yara yeri iyileşme bozukluğu görülen hastalarda tedavi kesilmelidir (5). Cerrahi ve sonrasında oluşabilecek yara yeri iyileşmesini etkileyebilecek riskler açısından bevasizumab tedavisi cerrahiden 28 gün önce kesilmeli ve başlanacaksa yara yeri iyileşmesi beklenmeli ve cerrahiden en erken 28 gün sonra başlanmalıdır (5). Bevasizumab tedavisi alan hastalarda kontrolsüz hipertansiyon ve masif proteinüri ihtimaline karşı kan basıncı ve idrarda protein takibi 2 veya 3 haftada bir mutlaka yapılmalıdır (5). Hipertansif kriz/ensefalopati veya nefrotik sendrom görüldüğü anda tedavi hızla kesilmeli ve hasta hospitalize edilmelidir. İzleminde ATE, GIS perforasyon, lökoensefalopati sendrom (<%1) açısından dikkatli olunmalı, şüphe edildiğinde hemen tedavi sonlandırılmalı ve hospitalizasyon sağlanmalıdır. Nadir olarak görülen ciddi infüzyon reaksiyonları, tedavinin kesilmesini ve uygun destek tedavisini gerektirir (5).

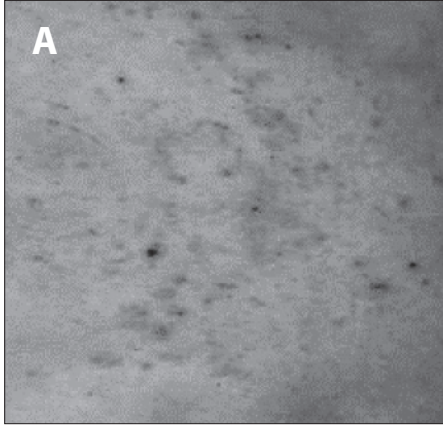
Tirozin kinaz inhibitörleri

Sunitinib (SU 11248)

VEGF reseptör -2 (VEGFR-2), platelet kökenli büyüme faktörü reseptörü-β (PDGFR-β), c-KIT ve FLT-3 tirozin kinazları inhibe eden selektif, çok hedefli bir oral tirozin kinaz inhibitördür (6). Tedavi sonrası progresyon gösteren GIS tümörlerinin tedavisinde ve mRHK tedavisinin ilk basamak tedavisi olarak kullanılır. En sık görülen yan etkileri ishal (%61), yorgunluk (%54), hipertansiyon (%30), oral aft (%30), el-ayak sendromu (%29) (Şekil 1B) ve kuvvetsizlikdir (%20) (4). En sık görülen 3. ve 4. derece yan etkileri hipertansiyon (%12), yorgunluk (%11), ishal (%9) ve el-ayak sendromu (%9)'dur. Sunitinib tedavisi sırasında derece 3 ve 4 laboratuvar anormallikleri; nötropeni, lenfopeni, hiperürisemi ve lipaz yüksekliğidir (%18) (4,23,24) ve interferon tedavisine kıyasla anlamlı olarak sıktır (4). Hipotiroidizm ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (LVEF) azalması sunitinib verilen hastaların sırasıyla %14 ve %13'ünde görülürken sadece interferon verilen grupta sırasıyla %2 ve %3 oranında görülmüştür (4). Sadece 3 hastada LVEF'da azalmanın ilerlemesiyle LV disfonksiyonu ve 1 hastada Akut Miyokard İnfarktüsü (MI) görülmüştür. 3 hastada ölüm bildirilmiş olup bunun 1'i sunitinib (<%1) 2'si interferon grubundadır.

Sunitinib ile tedavi edilen 4564 mRHK hastasının dahil edildiği çalışmada en sık görülen yan etki ishal (%44) ve yorgunluktur (%37). Derece 3 ve 4 yan etkilere bakıldığında

“Sunitinib tedavisi sırasında kan basıncı monitorizasyonu tercihen günlük veya en az hafta birkaç defa yapılmalı ve muhtemel artışında bir antihipertansif tedavi başlanmalıdır.”



Şekil 1. İlaça bağlı oluşan cilt döküntüleri

A. Eritemli zemin üzerine görülen makülopapüler dermatit. **B.** El-ayak sendromu

A Şekli Sarkodie T, Ross P. Late presentation of sorafenib-associated rash: a case report. J Med Case Reports 2010;4:338–343 yayınından,

B Şekli Lacouture ME, Reilly LM, Gerami P et al. Hand foot skin reaction in cancer patients treated with the multikinase inhibitors sorafenib and sunitinib. Ann Oncol 2008;19:1955–1961 yayınından alıntılanmıştır.

“Tiroid fonksiyon bozukluğu belirtileri gösteren hastalara sunitinibe bağlı tiroid disfonksiyonu akla gelmeli, laboratuvar değerlendirmesi yapılmalıdır”

yorgunluk %8, trombositopeni %8 olarak belirtilmiştir (7). Sunitinib ve sorafenib kullanımının incelendiği ve klinik faz 2 ve faz 3 değerlendirilmesi yapılan 10 çalışmayı içeren bir meta-analiz sonucunda ATE ihtimali sunitinib grubunda %1,3 olarak belirtilmiştir (8).

Yan etkilerin izlemi ve tedavi yöntemleri

Sunitinib tedavisi sırasında kan basıncı monitorizasyonu tercihen günlük veya en az hafta birkaç defa yapılmalı ve muhtemel artışında bir antihipertansif tedavi başlanmalıdır (9). Ayrıca sunitinibe bağlı LVEF'deki azalma ve elektrokardiyogramda (EKG) doz bağımlı QT aralığı artışı ve torsade de pointes (<%0,1) görüntüsü sıkı monitorizasyon gerektirir. Bu ihtimallere karşın sunitinib tedavisinde periyodik takip mutlaka serum elektrolit düzeyleri, EKG ve ekokardiyografi içermelidir (9). Tedavi öncesi mutlaka kardiyak risk faktörü olmasa dahi başlangıç LVEF'ye bakılmalıdır ve daha sonraki takipte azalmanın derecesine göre fayda-zarar hesabı yaparak multidisipliner şekilde tedaviye devam veya sonlandırma kararı verilmelidir (9). Tiroid fonksiyon bozukluğu belirtileri gösteren hastalara sunitinibe bağlı tiroid disfonksiyonu akla gelmeli, laboratuvar

değerlendirmesi yapılmalıdır ve uygun şekilde tedavi edilmelidir (9). Fizik muayene ile beraber yapılan rutin tam kan sayımı potansiyel adrenal kanamayı erkenden teşhis etmemizde faydalı olur (9). El-Ayak Sendromu geliştiğinde tedavi palyatifdir ve başta el ve ayak koruyucu ürünleri, nemlendiricileri ve ağrı kesicileri içerir (4). Derece 3 ve üzeri cilt toksisitesi geliştiğinde tedaviye ara verme veya doz azaltılmalıdır. Yaygın cilt döküntülerinde nemlendiriciler tedavide kullanılabilir (10).

Sunitinib tedavisi sırasında dikkat edilmesi gerekli diğer konular; hipertansiyon tedavisi sırasında sitokrom P450 3A4 üzerinden etkisini gösteren ilaçların kullanımının sunitinib metabolizmasını bozabileceği, tedavi sırasında gelişebilecek halsizlik ve yorgunluğun ilaca bağlı mı yoksa klinik ve laboratuvar anormallikleriyle birlikte olup olmadığının belirlenmesidir. İzlem mutlaka multidisipliner birimlerle beraber yapılmalı ve tedavide geç kalınmamalıdır.

Sorafenib (BAY 43-9006)

RHK'da kullanılan sorafenib VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR, c-kit ve Flt-3'ü hedef alır ve aynı zamanda hücre proliferasyonunu sağlayan RAS/RAF/MEK/ERK gibi sinyal yollarında etkin olan RAF-1'in kuvvetli bir inhibitörüdür. Sitokin bazlı tedaviye cevap vermeyen veya progresyon gösteren hasta grubunda ikinci aşama tedavidir. Çok merkezli uluslararası TARGET (*Treatment Approaches in Renal cell cancer Global Evaluation*) çalışmasında sorafenib tedavi grubu plasebo grubu ile yan etki açısından karşılaştırılmıştır. Sorafenib alan grupta belirgin olmakla beraber yan etkiler; ishal (%48-%11), halsizlik (%29-%16),

hipertansiyon (%17-%1), döküntülü deri lezyonları (%41-%13) (Şekil 1A), el-ayak sendromu (%33-%8), bölgesel saç dökülmesi (%31-%4), kaşıntı (%17-%4), kuru cilt (%13-%3) olarak izlenmiştir (11). Derece 3 ve 4 yan etkilere bakıldığında sorafenib alan grupta el-ayak sendromu %6, hipertansiyon %4, kardiyak iskemii/infarktüs %4,9 olarak görülürken bu oranlar plasebo grubunda sırasıyla %0,4 ve %0 ve %0,4'tür (11). Başlangıçta plasebo grubundayken daha sonra sorafenib tedavi grubuna geçen grupta benzer yan etkiler görülmüştür. Tedaviye bağlı ölüm bildirilmemiştir (11). TARGET çalışmasında 1 seneyi aşkın tedavi alan 169 hastada en sık görülen hafif yan etkiler ishal, döküntü, el-ayak sendromu ve halsizlik olarak belirlenmiştir ve uzun süreli ilaç kullanımına bağlı toksisite artışı izlenmemiştir (12). Çalışmada ilerlemiş hepatoselüler karsinom nedeniyle sorafenib tedavisi alan grup plasebo ile karşılaştırıldığında ATE riski 3,1 kat artmış olarak görülmüştür. Sunitinib tedavisinin değerlendirildiği bir çalışmada bu risk 2,4 kat olarak belirtilmiştir ve her iki ilacın ATE riski birlikte değerlendirildiğinde bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ve aralarında risk farkı yoktur (8).

“Sorafenib tedavisinde, Sunitinibe benzer şekilde potansiyel hipertansiyon artışı düzenli kan basıncı monitorizasyonu ile izlenmelidir.”

2505 hastayı içeren *Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib Program* (ARCCSP) çalışma grubunda sorafenibin en sık görülen yan etkileri el-ayak sendromu (%18), döküntü (%14), hipertansiyon (%12), halsizlik (%11), ishal (%8), bulantı (%5) olarak belirtilmiştir ve bu oranlar TARGET sonuçlarıyla benzerdir (7).

Yan etkilerin izlemi ve tedavi yöntemleri

Sorafenib tedavisinde, Sunitinibe benzer şekilde potansiyel hipertansiyon artışı düzenli kan basıncı monitarizasyonu ile izlenmelidir. Tedaviye bağlı hipertansiyon tipik olarak tedavi başlangıcında izlenir ve tedavinin ilk altı haftasında mutlaka haftalık kan basıncı takibi yapılmalıdır. Antihipertansif tedaviye ihtiyaç duyulduğunda ilaç başlangıcı sonrası düzenli kan basıncı izlemine devam edilmelidir (13). Sorafenibe bağlı cilt yan etkileri de belirgin olarak ilk altı haftada kendini gösterir ve genellikle palyatif tedavilerle kontrol altına alınabilir. Bazen doz azaltılmasına veya tedavi sonlandırılmasına gerek duyulabilir (13). GIS perforasyon (<%1), kardiyak iskemi varlığı ve/veya Akut MI, medikal tedavi ile kontrol altına alınamayan kanama tedavi sonlandırılmasını gerektirir (13). Major cerrahilerin öncesinde ve sonrasında tedaviye ara verilmelidir fakat bu zaman aralığı bevasizumab tedavisindeki kadar (major cerrahi öncesi en az 28 gün önce kesilmeli ve sonrasında en az 28 gün beklenmelidir) kesin sınırlarla bildirilmemiştir ve tespiti için çalışmalarla ihtiyaç vardır (13).

Pazopanib (GW786034)

Pazopanib, mRHK'lı hastalarda birincil tedavi olarak kullanılan VEGFR, PDGFR ve c-Kit'i inhibe eden oral bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Sitokin bazlı tedaviye cevap vermeyen hasta grubunda ikinci aşama veya ilerlemiş hastalıkta birincil olarak kullanılan bir ajandır. İshal ve hipertansiyon pazopanibin en sık görülen yan etkileridir (Tedavi grubunda sırasıyla %52 ve %40, plasebo grubunda sırasıyla %9 ve %10). İshal ve hipertansiyonun derece 3 ve 4 yan etkilerine bakıldığında tüm hasta grubunun %4'ünde görülmekteyken, plasebo grubunda bu oran %1'in altındadır (14). Aynı zamanda diğer GIS yan etkileriyle beraber yorgunluk ve iştahsızlık pazopanib tedavisi grubunda daha fazla görülmekteyken bunların derece 3 ve 4 yan etkilerinin oranı %3'ün altındadır (14). Kanamaya meylin her çeşidi plaseboyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksektir (%13-%5) (14). Pazopanib grubunda tedavi sırasında tüm hastaların %53'ünde Aspartat Aminotrasferaz (AST) ve Alanin Aminotrasferaz (ALT) yüksekliği görülürken, lökopeni nötropeni, trombositopeni

bu hastaların üçte birinde görülmüştür. Derece 3 ve 4 hematolojik yan etkiler her iki grupta çok düşük oranda izlenmiştir (%0-%2) (14,26). Normalin 3 katı yükseklik pazopanib tedavisi grubunun %18'inde görülmüştür ve genellikle tedavinin ilk dört ayında ortaya çıkar (14).

Yan etkilerin izlemi ve tedavi yöntemleri

Hipertansiyon ve hipotiroidizm riski diğer TKI'ye benzer ve izlemi benzer şekilde yapılmalıdır. Tedavi sırasında hepatotoksinite ve ciddi proteinüri ihtimali akılda tutulmalı ve rutin karaciğer fonksiyon testleri ve idrar analizi yapılmalıdır (15). Ek olarak QT uzaması ihtimali ile rutin incelemede EKG ve serum elektrolit düzeyleri de bulunmalıdır (15). Son altı ay içinde hemoptizi, beyin kanaması, GIS kanama ve herhangi ATE hikayesi olanlarda pazopanib tedavisinden kaçınılmalıdır (15,28). Artmış ATE, GIS perforasyon veya fistül (tedavi sırasında %0,9 oranında ortaya çıkar ve %0,3 ölüm riski vardır) riski bulunanlarda izlem daha yakından olmalıdır. GIS perforasyon/fistül ve ATE risklerini hedefe yönelik tedavide kullanılan diğer TKI de taşır ve izlem/tedavi şemaları benzerdir.

mTOR İnhibitörleri

Temsirolimus (CCI-779)

mTOR, PI3K/AKT sinyal yolunda rol oynayan ve RHK gelişiminin önemli bir aşaması olan birçok proteinin mRNA transkripsiyonunu artıran bir serin-treonin kinazdır (16). mTOR'u inhibe eden bir rapamisin analogudur ve mRHK'nin daha önce sistemik tedavi uygulanmamış kötü prognoz hasta grubunda kullanılır. Temsirolimus ve interferon monoterapisinin karşılaştırıldığı ARCC (*Global Advanced Renal Cell Carcinoma*) çalışmasında daha önce tedavi almamış kötü prognozu hasta grubunda en sık görülen yan etki sırasıyla %51 ve %64 olmak üzere halsizliktir (17). Temsirolimus tedavisi grubunda ikinci olarak döküntü %47 oranında görülürken (interferon grubunda %6) anemi %45, bulantı %37, anoreksiya %32, ağrı %28, nefes alma güçlüğü %28, ishal %27, infeksiyon %27, periferik ödem %27, hiperlipidemi %27, hiperglisemi %26, öksürük %26 oranında görülmüştür. Tüm bu yan etkiler interferon grubunda anemi ve GIS yan etki dışında daha az oranda görülmüştür (17). Oral afta ek olarak (%20-%4) ilaca bağlı böbrek üzerine yan etkiler (%25-%12), kanda belirgin kreatinin seviyesi yükselmesi (%11-%4) temsirolimus tedavisi grubunda yüksek olarak belirtilmiştir (10). Anemi %20 oranıyla en sık görülen derece 3 ve 4 yan etkidir ve bunu %11 oranıyla halsizlik ve hiperglisemi izler

“Temsirolimus tedavisi sırasında böbrek fonksiyon testleri takibi mutlaka düzenli olarak yapılmalı ve potansiyel bazı hızlı ilerleyen yetmezliklerde tedavi kesilip ihtiyaca göre diyalize hazırlanmalıdır (19). Rutin izlem mutlaka hiperlipidemi ve hiperglisemi ihtimaline karşı kan lipid ve glukoz seviyelerini içermeli (18-19) ve immün sistem baskılanmasına bağlı infeksiyon ihtimali akılda tutulmalı, süpbe geliştiğinde pnömoni olasılığı klinik ve radyolojik olarak ekarte edilmelidir”

(17). Diğer görülen derece 3 ve 4 yan etkiler nefes alma güçlüğü (%9), ağrı (%5) ve infeksiyon (%5)'dur (17). 1 hasta 18. hafta derece 1, 1 hastada 9. hafta derece 1'den 2'ye, 1 hastada 9. hafta derece 2'den 3'e ve bir hastada 41. hafta derece 3'ten 4 ve 5'e ilerleyen ilaç bağımlı pnömoni meydana gelmiştir (18). 1 hasta tam olarak pnömoniyeye bağlanamayan sebepten ölmüştür (18). İnterferon grubunda ilaç bağımlı pnömoni 1 hastada 28. hafta 2. derece olarak görülmüştür (18).

Yan etkilerin izlemi ve tedavi yöntemleri

Temsirolimusa bağlı infüzyon reaksiyonlarında infüzyon durdurulmalı ve antihistaminik tedavi verilmelidir. 30-60 dk sonra tekrar reaksiyon ihtimaline karşı bir antihistaminik desteğiyle beraber doktor gözetiminde yavaş infüzyonla devam edilebilir (19). Tedavi sırasında bağırsak perforasyonu ve yara yeri iyileşme bozukluğu riski artar (19). Bu nedenle ateş, karın ağrısı, kanlı gayta, akut abdomen akla potansiyel perforasyonu getirmeli ve acil tedavi uygulanmalıdır (19). Tam kan sayımı anemi takibi için rutin kontrol içerisinde yapılmalı ve gerektiğinde eritropoetin, eritrosit/trombosit süspansiyonları ihtiyaca göre tedavide kullanılmalıdır (19). Temsirolimus tedavisi sırasında böbrek fonksiyon testleri takibi mutlaka düzenli olarak

yapılmalı ve potansiyel bazı hızlı ilerleyen yetmezliklerde tedavi kesilip ihtiyaca göre diyalize hazırlanmalıdır (19). Rutin izlem mutlaka hiperlipidemi ve hiperglisemi ihtimaline karşı kan lipid ve glukoz seviyelerini içermeli (18-19) ve immün sistem baskılanmasına bağlı enfeksiyon ihtimali akılda tutulmalı, şüphe geliştiğinde pnömoni olasılığı klinik ve radyolojik olarak ekarte edilmelidir (19,25). Klinik kötüleşme göstermeyen radyolojik değişikliklerde hastalar yakın takip ile, minimal semptomu olan hastalarda tedaviye geçici bir süre ara verilerek iyileşme sonrası devam edilebilir (18,27). Tersine klinik kötüleşme gösteren ve solunum fonksiyonlarında sıkıntı yaşayan hastalarda tedavi sonlandırılmalıdır ve acilen destek tedavi başlanmalıdır (18).

Everolimus (RAD-001):

Everolimus, sorafenib veya sunitinib tedavilerine dirençli ileri evre RHK'lı hastalarda kullanılan oral bir mTOR inhibitörüdür. RECORD-1 (*Renal Cell Cancer Treatment with Oral RAD001 Given Daily 1*) çalışmasında everolimus tedavisi uygulanan grupta en sık görülen yan etkiler oral aft ve enfeksiyonlardır (sırasıyla %44-%37) ve plasebo grubundan (sırasıyla %8-%18) anlamlı olarak yüksektir (20). Derece 3 ve 4 yan etkiler arasında en sık görülenler enfeksiyon (%10), nefes alma zorluğu (%7), ve halsizliktir (%5). Laboratuvar anormallikleri everolimus tedavi grubunda birhayli fazladır. Tam kanda hemogloblin (%92) ve lenfosit (%51) düşüklüğü, serumda kolesterol (%77), trigliserid (%73) ve glukoz (%57) yüksekliği belirgin olarak izlenir (20). Çoğu laboratuvar anormallikleri derece 1 ve 2 olmakla beraber derece 3 ve 4 olarak ortaya çıkanlar hemoglobin (%13), lenfosit (%18), ve glukoz (%15-16) bağlı anormallikleridir (20). Non-infektif pnömoni hastaların %14'ünde görülürken plasebo grubunda izlenmemiştir (20,21). Toksisitenin ortalama çıkma süresi 108 (24-257) gün olarak belirtilirken genellikle öksürük (%51) ve nefes almada güçlük (%43) veya her ikisi beraber (%32) kendini gösterir ve radyolojik olarak buzlu cam ile diffüz infiltrasyon arasında bir paterndedir (21).

Yan etkilerin izlemi ve tedavi yöntemleri

Oral aft, enfeksiyon ve non-enfeksiyöz pnömoninin erken semptomları açısından hastaların önceden bilgilendirilmesi ilk ve en önemli aşamadır. Oral aft-stomatit varlığında en uygun tedavi yöntemi topikal tedavidir. Alkol ve/veya peroksitli solüsyonlardan kaçınılmalı, antifungal ilaçlar fungal etken olmadığı sürece kullanılmamalıdır (22). Enfeksiyonlar ivedilikler tedavi edilmelidir (22). Everolimus tedavisi başlamadan önce ciddi fungal enfeksiyon riskini en aza indirmek için fizik muayene özenle yapılmalı ve varlığında ise başlanan everolimus tedavisini yarım bırakmamak için mutlaka antifungal tedavi tamamlanmalıdır. Non-enfeksiyöz pnömoni varlığında önerilen tedavi hastalığın şiddetiyle ilgilidir. Kliniğin hafif olduğu olgularda tedaviye devam edilebilirken, orta dereceli olgularda tedaviye ara verilmesi gerekmektedir. Non-enfeksiyöz pnömoninin ağır derecede görüldüğü hasta grubunda ise everolimus tedavisi kesilmeli ve kortikosteroid tedavisi başlanmalı, faydazarar hesabı yapılarak tedavi klinik iyileşme görüldükten sonra azaltılmış dozda devam edilmelidir (22). Tam kan sayımı, renal fonksiyon testleri, kan lipit profili ve şeker tayini mutlaka düzenli aralıklarla yapılmalı, özellikle başlangıç lipit profili yüksek hastalar everolimus tedavisi öncesi tedavi edilmelidir (22).

Sonuç

mRHK'da hedefe yönelik faz 3 çalışmalar baz alınarak yapılan değerlendirilmelerde ortaya çıkan yan etkiler, genel olarak tolere edilebilir derece 1 ve 2 yan etkilerdir. Tedavi sırasında ortaya çıkan yan etkiler ilaç sınıfına bağlı belirgin farklılıkları olmakla beraber çoğu sınıf ayırımı olmaksızın benzerdir. Halsizlik çoğu ajanda ayırım yapmadan görülmele beraber GIS yan etkileri TKİ ile, oral aft everolimus ile siktir. Genel olarak bevasizumab ve VEGFR'i hedef alan TKİ ile kardiyovasküler komplikasyonlar (en fazla hipertansiyon, ayrıca ATE ve LVEF azalması, sunitinibe özgü QT uzaması), kanamaya eğilim, GIS perforasyona (çoğunlukla bevasizumaba bağlı fakat diğer VEGFR TKİ'lere bağlı da bildirilmiştir) neden olmaktadır. Değişik şekillerde

“mRHK'da hedefe yönelik faz 3 çalışmalar baz alınarak yapılan değerlendirilmelerde ortaya çıkan yan etkiler, genel olarak tolere edilebilir derece 1 ve 2 yan etkilerdir. Tedavi sırasında ortaya çıkan yan etkiler ilaç sınıfına bağlı belirgin farklılıkları olmakla beraber çoğu sınıf ayırımı olmaksızın benzerdir.”

olmakla beraber dermatolojik yan etkilerin en fazla ortaya çıktığı ilaç grubu VEGFR'i hedef alan TKİ'dir ve bunlardan el-ayak sendromu sunitinib ve sorafenib döküntüler ise sorafenib ile en sık görülmektedir. Hematolojik değişiklikler ve diğer laboratuvar anormallikler en sık sunitinib ile görülmekteyken derece 3 ve 4 karaciğer enzim yükselmeleri en sık yeni kuşak TKİ olan pazopanib ile beraber görülmektedir. mTOR inhibitörlerine bağlı olarak ortaya çıkan belirgin yan etkiler non-enfeksiyöz pnömoni, kan glukoz ve lipid seviyesi anormallikleri ve ilacın muhtemel immünsüpresyonuna bağlı enfeksiyonlardır. Bu grupta ayrıca ilaca spesifik ortaya çıkan yan etkiler everolimusa bağlı oral aft ve temsirimusa bağlı hipersensitivite reaksiyonlarıdır.

Günümüze kadar yapılan çalışmalar mRHK tedavisinde kullanılan hedefe yönelik tedavi sonuçlarını ve muhtemel yan etkileri ortaya koymuştur fakat önlem ve tedavi adına daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu aşikardır. Bu bağlamda hasta odaklı eğitim, hasta ile olan iyi iletişim, tedavi sırasında ortaya çıkabilecek yan etkilerin farkındalığı, önlenmesi ve tedavisi ilacın uygulanabilirliği ve hastanın artmış hayat kalitesiyle beraber yaşam süresini uzatabilmesi açısından önemlidir.

Kaynaklar

1. Jonasch E, Haluska FG. Interferon in oncological practice: Review of interferonbiology, clinical applications, and toxicities. *The Oncologist* 2001;6(1):34-55.
2. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S et al. Phase III trial of bevasizumab plusinterferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): Final analysis of overall survival. *J Clin Oncol* 2010;28(13):2144-50.
3. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P et al.; AVOREN Trial investigators. Bevasizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: A randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007;370(9605):2103-11.
4. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE et al. Phase III trial of bevasizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: Final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2010;28(13):2137-43.
5. Avastin® [prescribing information]. South San Francisco, CA: Genentech, Inc., 2009.
6. Rini BI. VEGF-targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma. *Oncologist* 2005;10(3):191-7.
7. Gore ME, Szczylik C, Porta C et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: An expanded-access trial. *Lancet Oncol* 2009;10(8):757-63.
8. Choueiri TK, Schutz FAB, Je Y et al. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Clin Oncol* 2010;28(13):2280-5.
9. Sutent® [prescribing information]. New York: Pfizer, Inc., 2010.
10. Hutson TE, Figlin RA, Kuhn JG et al. Targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma: An overview of toxicity and dosing strategies. *The Oncologist* 2008;13(10):1084-96.
11. Escudier B, Eisen T, Stadler WM et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial. *J Clin Oncol* 2009;27(20):3312-8.
12. Hutson TE, Bellmunt J, Porta C et al. Long-term safety of sorafenib in advanced renal cell carcinoma: Follow-up of patients from phase III TARGET. *Eur J Cancer* 2010;46(13):2432-40.
13. Nexavar® [prescribing information]. Wayne, NJ: Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc., 2009.
14. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: Results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28(6):1061-8.
15. Votrient® [prescribing information]. Research Triangle Park, NC: Glaxo-SmithKline, 2009.
16. Yu Y, Sato JD. MAP kinases, phosphatidylinositol 3-kinase, and p70 S6 kinase mediate the mitogenic response of human endothelial cells to vascular endothelial growth factor. *J Cell Physiol* 1999;178(2):235-46.
17. Hudes G, Carducci M, Tomczak P et al. Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(22):2271-81.
18. Bellmunt J, Szczylik C, Feingold J et al. Temsirolimus safety profile and management of toxic effects in patients with advanced renal cell carcinoma and poor prognostic features. *Ann Oncol* 2008;19(8):1387-92.
19. Torisel® [prescribing information]. Philadelphia: Wyeth Pharmaceuticals Inc., 2008.
20. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: Final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010;116(18):4256-65.
21. White DA, Camus P, Endo M et al. Noninfectious pneumonitis after everolimus therapy for advanced renal cell carcinoma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182(3):396-403.
22. Afinitor® [prescribing information]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corp., 2009.
23. Riesenbeck LM, Bierer S, Hoffmeister I, et al. Hypothyroidism correlates with a better prognosis in metastatic renal cancer patients treated with sorafenib or sunitinib. *World J Urol* 2011;29(6):807-13.
24. Shinohara N, Takahashi M, Kamishima T, et al. The incidence and mechanism of sunitinib-induced thyroid atrophy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2011;104(2):241-47.
25. Howard SA, Krajewski KM, Thornton E, et al. Decade of molecular targeted therapy: abdominal manifestations of drug toxicities—what radiologists should know. *AJR* 2012;199(1):58-64.
26. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* 2009;15(23):7412-20.
27. Kudoh S, Kato H, Nishiwaki Y, et al. Interstitial lung disease in Japanese patients with lung cancer: a cohort and nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(12):1348-57.
28. Suzuki H, Aoshiba K, Yokohori N, Nagai A. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibition augments a murine model of pulmonary fibrosis. *Cancer Res* 2003;63(16):5054-9.