Kanser Kemoterapisinde Prensipler

Dr. Dinçer Fırat*

Kanser kemoterapisi, neoplastik hücrelerin büyüme ve coğalmalarını durdurmayı veya tamamen bertaraf edilmelerini hedef tutan, tabii veya sentetik kimyasal maddeler, biyolojik ajanlar ve hormonlarla yapılan tedavilerin tümünü içine alan bir tedavi şeklidir. Bu geniş tariften ötürü, birçok kimyevi bileşikler, bitkisel alkaloidler, antibiyotik ve hormonlar kanser kemoterapisinde kullanılan ajanlar içerisine girer.

Kanser kemoterapisinin **tarihçesi** oldukça yeni olup, modern kemoterapi **ikinci dünya harbinden sonra başlar.** O tarihlerde zehirli gaz olarak kullanılan mustard gazının yalnız akciğer ödemi yapmakla kalmayıp, şiddetli bir lökopeniye, lenfopeniye yol açtığı müşahade edildi. Bunun üzerine, çeşitli sıvı deriveleri, bilhassa **nitrojen mustard 1940** başlarında lenfomaların tedavilerinde başarı ile kullanıldı.[4] Bu buluş ve daha önce **1880 lerde metastatik meme kanserinin** de kastrasyona cevap vermekte olduğunun bilinmesi[8] kanser tedavisi araştırmalarında yeni bir safhayı açmış oldu.

1945 - 1950 arasında **folik asit antagonistlerinin, purine ve pyrimidine** antagonistlerinin lösemik hücreler üzerinde etkili olduğu, ACTH ve kortikosteroidlerin lenfolitik bir etkilerinin bulunduğu anlaşıldı. Bunu takip eden senelerde sistematik bir şekilde hücre metabolizmasını etkileyecek, bugün kullanılan alkilleştirici ve antimetabolik ilaçların sentezi ve klinik denemelerine başlandı bitki alkaloidleri ve çeşitli mantarlardan elde edilen antineoplastik antibiyotikler bulundu.[1]

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Bilim Dalı Profesörü
* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Bilim Dalı Profesörü ve Erişkin Onkoloji Ünitesi Başkanı.

Kanser veya neoplazi denildiği zaman bir grup hücrenin, vücutta normal sellüler büyüme ve çoğalma mekanizmalarından kurtulmuş olarak, kontrolsuz bir şekilde çoğalmaları ve yayılmaları anlaşılmaktadır. Bu anarşik olayın etkeni ne olursa olsun, bu hücrelerin çoğalma ve büyümelerini önlemek veya onları tamamen bertaraf etmek teorik olarak muhtelif yollardan mümkün görülmektedir.

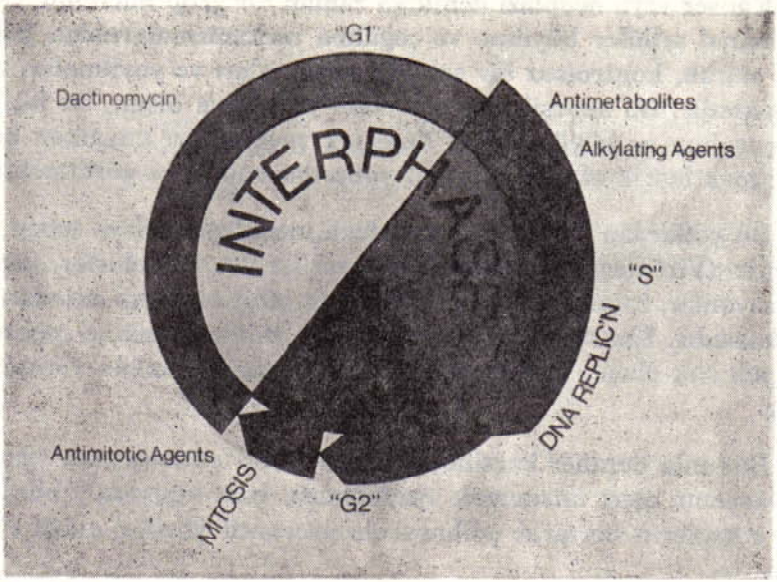
Bu yollardan birincisi ve en ideali, neoplastik olaya sebep olan etkenin (Virüsler, radyasyon, kimyasal irritan ve zehirler, genetik mutasyonlar, immunolojik yetersizlikler gibi) bulunup **ortadan kaldırılmasıdır.** Kanserin etiyolojisinin kati bilinmemesi ve muhtemelen pek çok oluşu, bugün etiyolojik bir tedaviye imkân vermemektedir.

Bununla beraber karsinojen etkisi tesbit edilmiş olan gamma radyasyonu, aşırı ultraviyole ışınlanması, bazı kimyasal bileşikler gibi etkenlerin bertaraf edilmesi ile prevantif yönden etkili olunabilir.

Neoplastik hücreler esas itibari ile **kontrolsuz** bir şekilde çoğalmakta **iseler de bu nisbi** olup, bazı kanserli dokular, bir dereceye kadar, menşe almış oldukları hücrelerin büyüme ve çoğalmalarını kontrol eden **hormonların tesiri altındadırlar.** Bu hormonal etkilerden faydalanılarak, meme, prostat ve endometrial kanserleri kontrol altına almak mümkün olabilmektedir.[5]

Bütün hücrelerin büyüme ve çoğalmaları, hücre içi elemanlarının devamlı bir surette yenilenmesi, gerekli enerjinin temini ile olur. Hücrelerin çoğalma hızı ile oranlı olarak, metabolik aktiviteleri de süratlenir, enerji ihtiyacı artar. **Kanser ve normal hücre metabolizması arasındaki fark genellikle kantitatiftir.** Yani henüz, bir istisna ile özel kalitatif bir fark yoktur. Bu metabolik ve proliferatif aktivite farkından yararlanarak kanser hücrelerinin çoğalma ve büyümelerini etkilemek, normal hücrelere nisbeten zarar vermemek mümkündür. Bugün kullanılan antineoplastik ilaçların hemen hepsi bu özellikten faydalanılarak tatbik edilmektedir. Dokunun proliferasyon ve metabolik aktivitesi arttıkça, neoplastik ilaçların etki nisbeti ve sürati de artmaktadır.

Hücreler proliferatif aktivite yönünden muhtelif safhalarda bulunabilir ve bu safhalarda tesir edebilen ilaçlar da farklı olabilir.[8], [10] (Şekil 1)



Şekil 1 : Hücre gelişme ve çoğalmasının muhtelif safhalarını ve bu safhalarda etkili olabilecek antineoplastik ilâç gruplarından bazılarını göstermektedir.

Mitozu hemen takiben hücreler metabolik bakımdan bir istirahat devresine girerler. Bu safhada sitotoksik ajanlar hücreler üzerine genellikle etkisizdirler. Meselâ hematopoetik sistemin rezerv olarak sakladığı hücreler, sinir hücreleri, bu safhadadır.

Hücre regülatuvar mekanizmasının harekete geçtiği ve hücreyi bölünme için hazırlanmaya başladığı safhadır. Bu safhada hücrede normal miktarda DNA (diploid) vardır. Az da olsa metabolik aktivite başlamıştır.

Bu safhada hücre aktif olarak DNA sentezi yapmakta ve **DNA miktarını iki katına çıkarmaktadır.** Hücre metabolizması en aktif safhasında olup, sitotoksik ilaçlara çok hassastır.

Hücrede normalin **iki misli DNA (Tetraploid)** vardır ve **bölünmeye hazır durumdadır.** Metabolik aktivite yine azalmıştır.

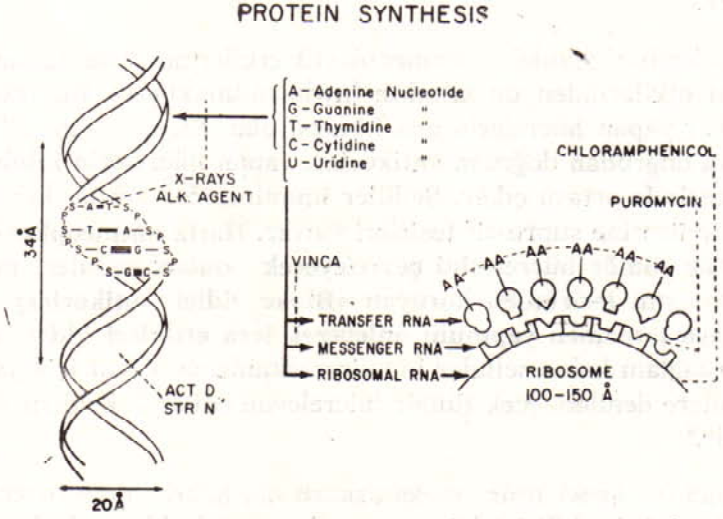
Mitoz safhası : Hücrenin bölünme safhasıdır, Metabolik aktivite son derece az veya yoktur.

Modern kemoterapinin esaslarından biri ilaçları hücre kinetik ve metabolik safhasına uygun bir şekilde kullanarak en az toksisite ile en iyi tedaviyi sağlamaktır.

Tek bir ilaç veya ilaç kombinasyonu olsun bir tedavi ile bütün neoplastik hücreleri, metabolik safhalarının farklı oluşu sebebi ile, öldüremez ancak muayyen bir nisbette azaltır. Bu yüzden **nisbet, birinci dereceden bir kinetik kaidelerine tabi olup,** neoplastik hücre sayısına tabi değildir.[6] Bu sebeple hücre kinetiğini göz önünde tutarak kemoterapinin hastalık belirtileri mevcut olduğu sürece devamlı tatbik edilmesi gerekir. **Tedavinin ilk neticeleri hücre çoğalma hızı ile doğru orantılı ve vücuttaki neoplastik hücre miktarı ile ters orantılıdır.** Bu nedenle, kemoterapinin kanser hücrelerinin azaldığı bir devrede (Post operatif ve radyoterapi sonrası gibi) başlanmasında fayda vardır.

Kemoterapik ajanlar **kimyasal yapılarına,** hücre metabolizmasına **etkili oldukları safhaya** ve **umumi tesir mekanizmalarına göre tasnif** edilebilirler.[2,3,6]

Moleküler biyolojiden bilindiği gibi, hücrenin çekirdeği (DNA) hücre içi metabolik faaliyetleri, enzim ve proteinlerin yapımını, genetik bir şifre (code) sistemi ile, sitoplazmaya gönderdiği aracılar (Haberci RNA, ribosomal RNA ve soluble RNA) vasıtası ile yürütür [7] Sitostatik ajanlardan hücre çekirdeği ve genetik materyelini (DNA) tahrip ederek etkili olanlara umumiyetle **radyomimetik ajan-**



Şekil 2: Hücre çekirdeği **çift helezonlu kromozomu (INA), genetik bir şifre** (code) ve çeşitli aracı nükleik asitler (RNA) yardımı ile sitoplazmadaki ribosomlarda protein sentezi ve çeşitli metabolik olayları yürütmektedir: ACT-D, actinomycin-D; VİNCA, Vinca alkaloidleri; Transfer RNA, soluble RNA; AA proteini meydana getirecek olan amino asit zincirleri; Messenger RNA, haberci RNA.

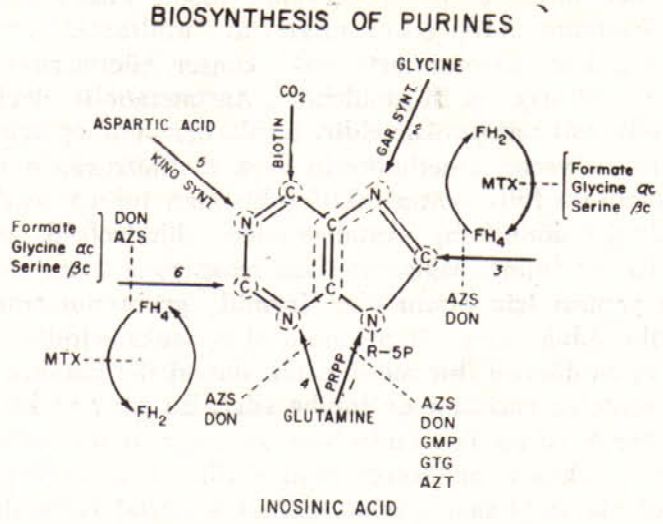
lar denir. Alkilleştirici ilaçlar, meselâ nitrojen mustard kromosomal helixin purine ve pyrimidineler arasındaki hidrojen köprülerini bozarak helix'in dolayısı ile hücrenin ölümüne sebep olurlar. (Şekil 2). Yine antibiyotiklerden Actinomycin D bu gruba girer.

Alkilleştirici ajanlar, başka moleküllerdeki hidrojen atomları yerine, bünyelerinde bulunan alkil grupları yerine, bünyelerinde bulunan alkil grupları ile geçebilen bileşiklerdir. Bilindiği gibi alifatik hidrokarbonlar bir hidrojen atomu kaybedince alkil grubu ihtiva ederler (CH_3 - CH_2 gibi). Kanser tedavisinde etkili olan alkilleştirici ajanlar başlıca 4 kimyasal grupta toplanabilir. Bunlar bünyelerindeki alkil gruplarının sayısına göre monofonksiyonel (1 alkil) veya polifonksiyonel diye de ayrılabilir. Genellikle polifonksiyonel (2 veya fazla alkilli) olanlar daha etkilidirler.

Alkilleştirici ajanlar kromozom helixini yapan nükleik asit zincirlerinin **guanine** kısmındaki hidrojen atomları **(N 7)** yerine gecerek iki helix arasında normalde kurulmuş olan hidrojen köprülerini bozarak DNA'nın parçalanmasına yol açarlar. Bu tesirleri bir bakıma radyasyonun DNA üzerindeki tesirine kısmen benzediğinden, alkilleştirici ajanlara bazan radyomimetik ajanlar da denmektedir.

Alkilleştirici ajanların antineoplastik etkilerinden başka immünsüpressif etkilerinden de klinikte faydalanılmaktadır. Bu tesirleri ya antikor yapan hücrelerin ana hücresi olan Stem-Cell'in (Busulfan) veya doğrudan doğruya antikorları yapan hücrelerin inhibisyonu neticesinde ortaya çıkar. Sellüler immüniteden ziyade hümoral-immünite üzerine supressif tesirleri vardır. **Hatta antineoplastik etkilerini de tümör hücrelerini çevreleyerek onları sellüler immün mekanizmanın tesirinden koruyan «Bloke Edici Antikorlar» azaltarak veya tamamen yapımını önleyerek icra ettikleri iddia edilir.** Böylece sağlam kalan sellüler immün mekanizma, vücut için yabancı bir hücre denilebilecek tümör hücrelerini ortadan kaldırır denilmektedir.[9]

İkinci bir genel tesir mekanizması da, hücre kromozomu ile (hücre beyini diyebiliriz) hücreye verilen metabolik ve fonksiyonel **emirler silsilesini bozmaktır.** Bu ya haberci RNA, ya ribosomal RNA, ya da amino asit RNA kompleksini (Soluble RNA) etkileyerek olabilir. Bu ilaçlar umumiyetle antibiyotik cinsinden ilaçlardır. Puromycin, mitomycin, chloramphenicol gibi. Vinka alkaloidleri de bu yolla DNA ve RNA sentezini durdurmaktadırlar. (Şekil 2)



Şekil 3 : Muhtelif amino asitler, CO_2 ve metil grubu taşıyıcıları (Formate glycine, serine) aracılığı ile ilk purine halkasının inosinik asitin teşekkülünü ve ilâçların tesir ettiği yerleri gösteriyor: MTX, methotrexate; DON Deoxy nor leucine; AZS, azaserine; AZT, azacytidine.

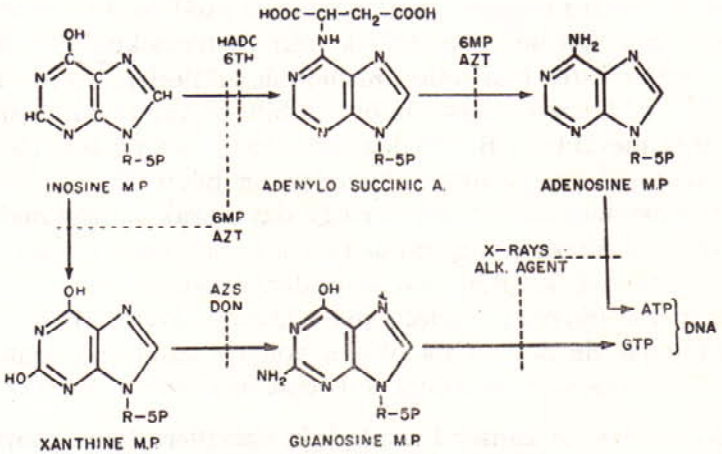
Üçüncü grup ilaçlar ise antimetabolik ilaçlar olup, hücre içinde ya muhtelif enzimleri inhibe ederek purine ve pyrimidinelerin yapılmasını durdurur veya onların gerekli nukleozid ve nükleik asit kompleksleri içine girmelerine mani olurlar. Yine bunlardan bazıları **kimyasal yapılarının farklı oluşu** (yabancı) şeker, merkapto grubu, flor ihtiva etmeleri gibi) nedeni ile nukleosid ve nükleik asit birleşimlerine girmekte ve toksik etki göstermektedirler (Şekil 3, 4,5,6). **metabolizma faaliyetleri nisbetinde etkilerler.** Kanser hücreleri ile normal hücreler arasında bugün bilinen yalnız **iki büyük metabolik fark mevcuttur.** Bunlardan birisi bazı lösemik hücrelerin (bilhassa lenfosit) ve melanoma hücrelerinin hücre içinde asparajin sentezi yapamamalarıdır. Bu özelliğe dayanarak **L. asparaginaz** anzimi vererek, kandaki asparajini tahrip etmek ve hücrelere diffüzyonunu önlemek kabildir. Asparajinden yoksun kalan ve onu sentez edemiyen hücreler böylece yok edilebilmektedir. Fakat zamanla bu hücrelerde de yan metabolik yollarla asparajin sentezi başlıyabiliyor veya L. asparajinaz antijenik reaksiyonlar yapabiliyor.

İkinci fark da kanser hücrelerinin **enerjilerini anaerobik glikolizden elde etmeleri (glikoz 6 fosfat - piruvat metabolik zinciri),** normal hücrelerin ise hem anaerobik hem acrobik glikolizden (Crebs çemberi) faydalanmalarıdır. L. Phenylalanine gibi gliko-

neogenezi inhibe eden (fosfa - enol - fosfat basamağında) ilaçlarla ve hastanın aldığı şeker miktarını azaltarak, (veya DBI gibi perifer glikoz yakımını artırarak) kanser hücrelerinin metabolizmasını azaltmak da düşünülebilir, **Antimetabolik ilaçların en eskisi folik asit antagonistleridir.** Bunlardan aminopterin toksisitesi dolayısı ile yerini **amethopterin veya methotrexate'e terketmiştir.** Methotrexate folik asitin, aktif şekli olan folinik asit'e (tetrahidrofolikasit) dönmesini katalize eden dihidrofolik asit redüktaz (DHFR). anzimine bağlanarak bu reaksiyona mani olur. **DHFR, purin yapımı için elzem olan formül grubunun transferi için** lüzumlu olduğu gibi, bir primidin olan **deoksiuridilik asitin thimidilik aside dönüşü (bir metil grubu ilavesi ile) katalize eden thimidilat sentetaz enzimini de inhibe eder.** Bu tesir mekanizmasından anlaşılacağı üzere, Tetrahidrofolik asit, veya onun derivesi olan sitrovorum faktörü, methotrexate'in etkili oluşunu önler ve pratikte antidot olarak (4 saat içinde verilmek şartıyla) kullanılır.

Purin antagonistlerinden klinikte en çok kullanılanları 6 mer**kaptopurin** (purinetol) ve **Azathioprin** (imuran) genellikle purinlerin yeniden yapılmasında **ilk basamaklarda etkili oldukları gibi daha** sonra **DNA, RNA teşekkülüne kadar olan nükleotid safhalarında pek çok noktada etkilidirler.** İmuran daha ziyade immunosüpressif etkisi ve toksisitesi azlığı nedeni ile immunosupresyon için kullanılır. **Her iki ilaç xantin oxidase anzimi tarafından katabolize-**

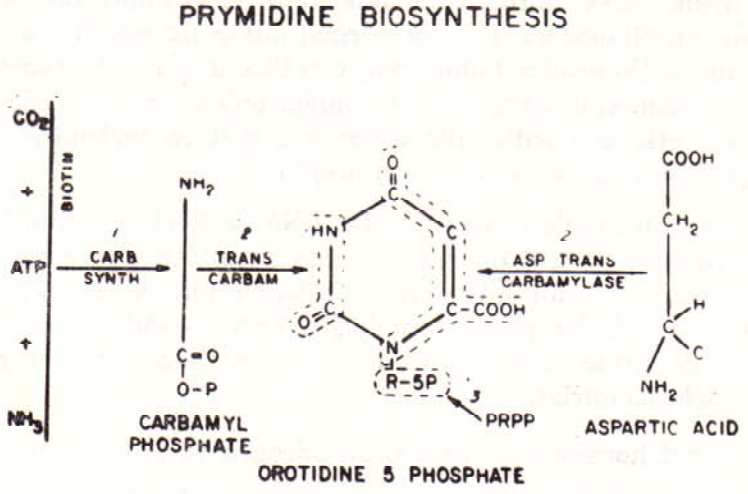
BIOSYNTHESIS OF PURINES



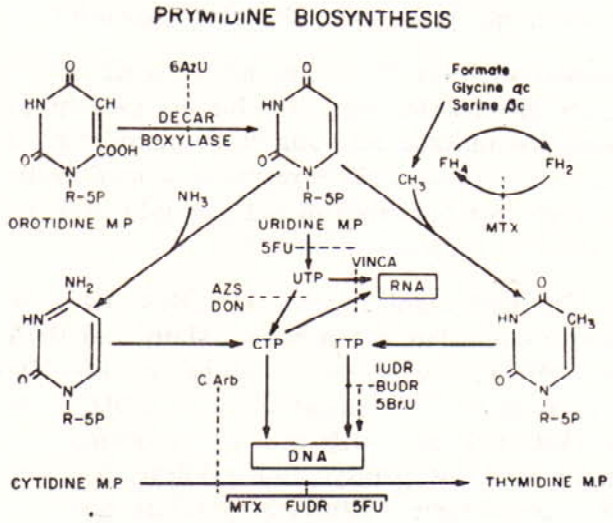
Şekil 4 : İnosine'den itibaren çeşitli purine'lerin yapılışı ve DNA içine girişleri ile ilâçların bloke ettiği reaksiyonlar görülmektedir: 6TH, 6 Thioguanine; HDC, Hadacidine; 6 MP, 6 Mercaptopurine.

edildiğinden, bu enzimi inhibe eden allopurinol (Anti - gut) ile birlikte verildiğinde, normal dozlarının yarısı kullanılmalıdır. (Şekil 3, 4)

Klinikte kullanılan **primidin antagonistleri, fluor ihtiva eden urasil deriveleridir. 5 Fluorourasil** ve **deoxyribose ilavesi ile** elde



Şekil 5 : Aspartik asit, CO_2 ve ammonyumdan ilk pyrimidine'in yapımını gösteriyor. Bu safhada genellikle etkili ilâçlar henüz klinik tatbikata ulaşamamıştır.



Şekil 6 : Pyrimidine'lerin oluşunu ve DNA, RNA içine girişlerini ve bu safhada etkili ilâçlardan bazılarını gösteriyor: 6 AZU, 6 Azauridine; 5 FU, 5 Fluorouracil; FUDR, Fluorouridine deoxyribose; C-Arb, cytosine Arabinoside.

edilen **5 Fluorodeoxyuridin** bunların en önemlileridir. Her iki **ajanın aktif formu olan 5 Fluorodeoxyuridilik** asit, uridilik asitten, Thimidilik asit teşekkülünü sağlayan **thimidilat sentetaz anzimini inhibe eder.** Bilindiği gibi urasilin Thimin'e dönmesi, DNA yapımında kullanılabilmesi için elzemdir. (Şekil 5, 6)

Yabancı şeker ihtiva eden nükleotidlerden klinik önemi olan cytosine arabinosid'ler. Burada normal nükleotid şekeri olan ribose yerine arabinosidin bulunması, cytidilik asidin deoxycytidilik aside dönüşmesini kompetisyon yoluyla önlemekte neticede DNA sentesini etkilemektedir. Bir diğer öne sürülen mekanizma ise DNA polimeraz anzimini inhibe etmesidir.

Vinka alkaloidleri her ne kadar DNA ve RNA sentezini inhibe edebiliyorlarsa da asıl önemli etki mekanizmaları hücreleri mitozun ortasında durdurabilmeleridir. Mitozda spindle (iğ) teşekkülü için gerekli tübüler proteinlere bağlanarak spindle teşekkülünü dolayısı ile mitozu önlerler. Yani colcemide, Colchicine gibi mitostatik ilaçlardandırlar.

Steroid hormonlardan estrogen adrogen ve progesteronlar genellikle gelişme ve büyümeleri hormonal etkilere bağlı kanser türlerinde kullanılırlar. Tesirlerini ya direk olarak kanserli dokuyu inhibe etmek (prostat kanserinde estrojen gibi) veya indirekt olarak diğer trofik hormon salgılarını azaltmak (meme kanserinde mamotropik hormonu gibi) suretiyle ortaya koyarlar.

Kortikosteroidlerin etki tarzı ise daha az bilinmektedir. Genellikle kortikosteroidler lenfolitik bir etkiye sahiptirler Lenfoma ve lenfositer lösemilerde bu yolla etkili olabilirler. Yine bu grup ilaçların geçici de olsa tümör etrafındaki ödemi azaltma, otoimün eritrosit, trombosit harabiyetini azaltma gibi etkilerinden de kanser tedavilerinde yararlanılmaktadır.

Diğer muhtelif ajanlar genellikle DNA, RNA sentezi üzerine etki ederler. Bunlardan procarbazin (Matulane) DNA molekülünü parçalama, DNA ve RNA sentezini inhibe etmekte, Hydroxyurea ise yalnız DNA sentezini etkilemektedir. O.P. DDD. (Mitotane) ise adrenal kortekste nekroz yaptığı gibi ayrıca enzimatik yolla da korti-sol yapım ve transportasyonunu etkileyerek adrenal karsinomlarda etkili olmaktadır. Kimyasal yapılara göre, antineoplastik ilaçlar altı gruba ayrılabilir.

1 — Alkilleştirici ajanlar :

a — Nitrojen mustardlar: Nitrojen mustard, phenylalanine mustard (alkeran, melphalan), Chlorambucil (Leukeran), Cyclophosphamide (cytoxan, endoxan)

b — Ethylenimine grubu ilaçlar : Triethylenmelamine (TEM), Triethylent hiophosphoramide (Thio TEPA), Hexaethylenmelamine.

c — Sulphonic asid esterleri : Busulfan (myleran)

d — Nitroso urea bileşikleri : 1,3 - bis (2 chlorethyl) - 1 - nitroso urea (BCNU), Chloroethyl - cyclohexyl - nitroso urea (CCNU) ve methyl - CCNU

2 — Antimetabolitler :

a — Folik asit antagonistleri : Amethopterin (methotrexate), aminopterin

b. Purine ve Pyrimidine antogonistleri : 6 mercaptopurine (purimethol), 6 Thio guanine 5 Fluorouracil (5FU), 5 Fluorodeoxyuridine (5 FUDR), Azathiopirine (İmuran).

c. Yabancı şeker ihtiva edenler : cytosine arabinoside ara-C, Cytosar, Cytarabine).

3 — Antibiotikler : Actinomycin D (Cosmogen, Dactinomycin), Daunorubidomycin (Daumomycin), Adriamycin, Mytomycin C, Streptonigrin, Bleomycin.

4 — Alkaloidler : Periwinkle alkaloidlerinden Vinblastine Velban, Velbe) Vincristine (Oncovin).

5 — Steroidler : Glikokortikoidler (Cortisone, prednisone grubu ilaçlar, estrojen ve androjenler.

6 — Diğer muhtelif birleşikler : Methylhydrazine (Procarbazine, Natulane, Matulane), Hydroxyurea (Hydrea), Quinacrine (Atebrine), Urethane, 0, POOO (mitotane)

Antineoplastik ilaçlar, tesirli oldukları hücre fazına göre de tasnif edilebilirler:,

1 — Hücrelere bütün fazlarda, Go da dahil tesir eden ilaçlar: Nitrojen mustard ve radyomimetikler.

2 — Go safhası hariç, bütün fazlarda tesir edenler: Cyclophosphamide, BCNU, CCNU, Methyl-CCNU, phenylalanine mustard, Actinomycin D, 5 Fluoro uracil, Methatrexate.

3 — Faz spesifik, yani yalnız bir fazda etkili ilaçlar: Vinka alkaloidleri, Bleomycin, Hydroxyurea gibi, Son iki ajan S fazında thymidine'den DNA sentezini önlemelerine mukabil, vinka alkaloidleri, mitoz safhasında etkili olmaktadır. (Mitostatik).

Görüldüğü gibi, ilaçların yapılarına göre tasnifi, tesirlerine her zaman uymuyor. Bu sebeple kanser kemoterapisinde ilaçların tesir tarz ve sürelerinin bilinmesi, tedavi planlarının yapılmasında çok önemlidir. Meselâ hücrenin Go dahil bütün fazlarına tesirli bir ilacı sürekli olarak vermek imkânı olmayıp, arada kâfi fasılalar bırakmak gerekir. Go safhasına tesir etmiyenleri ise yüksek dozda ve intermitant olarak uzun süre tatbik etmek mümkündür. Buna misâl olarak methotrexate'i verebiliriz.

Bu ilaç ağızdan devamlı verildiği takdirde daha toksik ve daha az etkili iken, haftada 1 - 2 defa verildiği takdirde daha yüksek dozda ve sürede tatbik edilebilmektedir.

Kanser kemoterapisinde kullanılan ilaçların veriliş tarzı ve dozu, gerek tek ilâç olarak, gerek kombinasyonlar halinde çok muhteliftir. Bu sebeple bunların tereffuatına burada girmekten ziyade, umumi olarak hangi kanser cinslerinin ne derecede kemoterapiye cevap verebileceğini genel olarak belirteceğiz.

Kemoterapiden alınan neticeler ve diğer tedavi yolları da dikkate alınarak kanserleri başlıca şu genel gruplar altında toplayabiliriz.

1 — Kemoterapinin öncelikle kullanılması gereken kanserler:
Bunlar kemoterapiye % 70 - 80 gibi üstün derecede cevap veren bazılarında kemoterapinin küratif bir rol oynadığı kanser türleridir. (tablo 1).

2 — Kemoterapinin önemli nisbette yararlı olduğu, fakat radyasyon tedavisi, cerrahi gibi alternatif tedavi yollarının bulunduğu kanserler, Burada kemoterapiyle alınan remisyon nisbeti % 30 - 40 civarında (Lenfomalarda iki misli) dir. Bu grup hastalarda, hastalığın yaygınlığı, hastanın umumi durumu ve tedavi imkânları, sosyal endikasyonlar göze alınarak bir tercih yapılmalıdır. (Tablo 2).

3 — Kemoterapiye orta derecede cevap veren kanserler :
Burada objektif remisyon nisbeti % 15 - 30 arasında değişmekte, kombine tedavilerle biraz daha iyi neticeler alınabilmektedir. (Tablo 3).

4 — Kemoterapiye az veya hiç cevap vermeyen kanserler :

Bunlar umumiyetle elimizdeki ajanlara olduğu kadar, radyasyon tedavisine de rezistan neoplasmlardır. Yeni ilaçların, ilaç kombinasyonlarının, lokal perfüsyon ve infüzyonların genellikle tatbik

edildiği bir saha olup, sayıları yeni ajanlar bulundukça azalmaktadır. (Tablo 4).

Kanser kemoterapisinde gerek yeni kombine tedaviler, gerek yeni ajanların ilâvesi ile her yıl meydana gelen gelişmeler, birçok rezistan olarak bilinen kanser türlerinde olumlu sonuçlar alınmasına olanak sağlamaktadır.

TABLO 1

KEMOTERAPİNİN ÖZELLİKLE KULLANILDIĞI KANSERLER

KANSERİN CİNSİ	**ETKİLİ İLAÇLAR**
Trofoblastik Tümörler	Methotrexate, Actinomycin — D
Koriokarsinoma	Vinblastin
Korioadenoma Destruens Hidatiform Mol.	
Akut miyeloblastik Lösemi	Prednisone, Vincristine, Purinethol Methotrexate, Daunomycin, L-Asparaginase.
Akut Lenfoblastik lösemi	Cytosar, Endoxan, Daunomycin, Bonu Purinethol, Methotrexate, Vincristine, prednisone.
Wilms Tümörü	Actinomycin - D, Vincristine, Adriamycin
Retinoblastoma	Tem + X RAY

TABLO 2

KEMOTERAPİDEN BÜYÜK ÖLÇÜDE YARARLANAN KANSERLER

KANSERİN CİNSİ	**ETKİLİ İLAÇLAR**
Lenfoma	EN² Endoxan, prednisone, vinblastin Vincristine, Procarbazine, streptonigron Bleomycin, Adriamycin, Bonu
Kronik Lösemiler	Myleran, colcemide, Purinethol, Hydrea
Miyelositik	Endoxan, Bleomycin ÷ Vinblastin, Chlorambucil
Lenfositik	Chlorambucil, Prednisone, Vinblastin

Testis Tümörleri	Endoxan, Bleomycin, Vinblastin, Chlorambucil.
Prostat kanseri	Mithramycin, Actinomycin - D, Methotrexate Estrojenler, Progesterone, Endoxan
Over kanseri	Melphalan, Chlorambucil, Thio - Tepa, 5 Fu.
Meme kanseri	Steroidler, Endoxan, 5 Fluorouracil, Methotrexate, Vincristine
Adrenal karsinoma	O. P.D.D.D.
Nöroblastoma	Actinomycin - D, Endoxan, Vincristine
Myeloma	Melphalan, steroidler, Endoxan

TABLO 3

KEMOTERAPİDEN ORTA DERECEDE YARARLANAN KANSERLER

KANSERİN CİNSİ	**ETKİLİ İLAÇLAR**
Gastrointestinal Kanserler Kolon İnce Barsak Mide	5 Fluorouracil BCNU
Baş ve boyun kanserleri	Methotrexate, Bleomycin, Hydrea
Akciğer kanseri	Endoxan, BCNU Hexamethylenmelamine
Yumuşak doku tümörleri	Actinomycin - D + Methotrexate + Chlorambucil, Adriamycin, Endoxan
Endometrial karsinoma	Progesterone
Ewing sarkomu	Endoxan, Adriamycin
İnsulinoma	Streptazatocin
Primer Beyin	Me - CCNU, CCNU, BCNU, Oncovin

TABLO 4

KEMOTERAPİDEN AZ VEYA YARARLANMAYAN KANSERLER

KANSERİN CİNSİ	**DENENMEKTE OLAN İLAÇLAR**
Hipernefroma	Progesterone, Testosterone,
Melanoma	Melphalan, Hydrea, ME - CCNU

Melanoma	Vincristine, DTİC (İmidazol Corbaxamide)
Kemik Tümörleri	Adriamycin, Vincristine, Actinomycin - D
Özofagus	Bleomycin
Pankreas	5 Fluorouracil, BCNU
Hepatoma	5 Fluorouracil (İ.A.), CNU
Tiroid	Tiroid Hormonları, Adriamycin
Serviks	Hydrea + X Ray, Bleomycin
Safra Kesesi	5 Fluorouracil,

KAYNAKLAR

1. Cline J.M.: Cancer Chemotherapy. Major Problems in İnternal Medicine W.B. Saunders Co. vol I, Philadelphia 1971 Sayfa 1.
2. Dowling, M.D., Krakoff I. H and Karnofsky, D.A.: Mechanism of Action of Anti-Cancer Drugs. Chemotherapy of Cancer, Edit. Warren Cole, Lea and Febiger, Philadelphia 1970, Sayfa 1.
3. Frei, E III: Effect of Dose and Schedule on Response. Cancer Medicine, Lea and Febiger, Philadelphia 1974, Sayfa 717
4. Gilman A: The İnitial Clinical Trial of Nitrogen Mustard. Amer. J. Surgery 105: 574, 1963.
5. Greenwald, E.S. Cancer Chemotherapy. Medical Examination publishing co. Flushing., NY Second edition 1973, Sayfa 352, 363, 364
6. Greenwald, E.S.: Cancer Chemotherapy Medical Examination publishing Co. Flushing, NY 1973 Sayfa 28.
7. Harper, H.A.: A Review of Physiological Chemistry. Lange Medical Publications, Los Altos, California 1971, Sayfa 350.
8. Larionev, L.F., Cancer Chemotherapy. Pergamon Press, Oxford 1965. Sayfa 454.
9. Regelson, W.: İmmunologic Factors and Chemotherapy. Cancer Chemotherapy II Edit. Brodsky, I and Kahn S.B. Grune and Stration, New York 1972, Sayfa 69.
10. Skipper, H.A. and Schabel, F.M.: Quantitative and Cytokinetic Studies in Experimental Tumor Models. Cancer Medicine, Lea and Febiger, Philadelphia 1974 sayfa 629