

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**MEME VEYA KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARDA
KARBOKSİESTERAZ ENZİMİ POLİMORFİZMİ İLE
KAPESİTABİNİN FARMAKOKİNETİĞİ VE YAN ETKİ
GÖRÜLME SIKLIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

MERVE KURTAN YÜKSEL

**DANIŞMAN
DR. ÖĞR. ÜYESİ ZELİHA PALA KARA**

**FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI
FARMAKOLOJİ PROGRAMI**

İSTANBUL-2018

TEZ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Farmakoloji Programında Yüksek Lisans öğrencisi Merve Kurtan Yüksel tarafından Dr. Öğr. Üyesi Zeliha Pala Kara'nın danışmanlığında hazırlanan "Meme veya kolorektal kanserli hastalarda karboksiesteraz enzimi polimorfizmi ile kapesitabinin farmakokinetiği ve yan etki görülme sıklığı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 21 / 12 / 2018 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

**Jüri Başkanı**

Prof. Dr. B. Sönmez UYDEŞ DOĞAN
İstanbul Üni. Eczacılık Fak.
Farmakoloji ABD

**Jüri-Danışman**

Dr. Öğr. Üyesi Zeliha PALA KARA
İstanbul Üni. Eczacılık Fak.
Farmakoloji ABD

Jüri

Prof. Dr. Gül ÖZHAN
İstanbul Üni. Eczacılık Fak.
Farmasötik Toksikoloji ABD

**Jüri**

Prof. Dr. Alper OKYAR
İstanbul Üni. Eczacılık Fak.
Farmakoloji ABD

Jüri

Doç Dr. Taner KORKMAZ
Acıbadem M. Aydınlar Üni. Tıp Fak.
İç Hastalıkları ABD



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Merve KURTAN YÜKSEL



İTHAF

“Sevgili aileme ithaf ediyorum...”

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, yardımını ve desteğini her zaman hissettiğim değerli danışman hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Zeliha PALA KARA'ya,

Yüksek lisans eğitimim süresince bilimsel ve mesleki deneyimlerimden yararlandığım Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. B. Sönmez UYDEŞ DOĞAN'a, değerli ekibine ve destekleri ile her zaman yanımda olan sevgili çalışma arkadaşlarıma,

Tez çalışmam boyunca bilgi ve deneyimleri ile bana her zaman destek olan Sayın Prof. Dr. Alper OKYAR ve Arş. Gör. Dilek ÖZTÜRK'e,

Tez çalışmamın genetik analizi konusunda değerli zamanlarını esirgemeyerek bana yol gösteren Fakültemizin Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Sayın Prof. Dr. Gül ÖZHAN ve Arş. Gör. Dr. Ezgi ÖZTAŞ'a,

Tez çalışmama klinik anlamda destek sağlayan Acıbadem Maslak Hastanesi Tıbbi Onkoloji Birimi çalışanları Sayın Doç. Dr. Taner KORKMAZ ve Hem. Gülşen DİLBAZ'a,

Yüksek lisans eğitimime başlamak için beni cesaretlendiren ve bana yol gösteren Acıbadem Sağlık Grubu Eczacılık Hizmetleri Koordinatörü Sayın Ecz. Aylin ALTANLAR TÜRKER'e,

Gösterdikleri sonsuz sevgi ile hep yanımda olan sevgili anneme ve babama, yüksek lisans eğitimim boyunca beni cesaretlendiren ve umutsuzluğa düştüğüm zamanlarda motivasyon kaynağımı hatırlamamı sağlayan sevgili kardeşlerime, sonsuz sabır ve ilgi ile yanımda olan sevgili eşime çok teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 57708

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	İX
ŞEKİLLER LİSTESİ	X
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Xİ
ÖZET	Xİİİ
ABSTRACT.....	XİV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kanser ve Tedavisi.....	3
2.1.1. Kanser Tedavisi Yaklaşımları.....	3
2.1.1.1. Radyoterapi	3
2.1.1.2. Cerrahi Tedavi.....	4
2.1.1.3. Hormonal Tedavi	5
2.1.1.4. İmmünoterapi	5
2.1.1.5. Hedefe Yönelik Tedavi	5
2.1.1.6. Kemoterapi.....	6
2.1.2. Meme Kanseri	6
2.1.3. Kolorektal Kanser	14
2.2. Antimetabolitler: Kapesitabin.....	20
2.2.1. Tanım ve Tarihçe	20
2.2.2. Fiziksel ve Kimyasal Özellikler	21
2.2.3. Farmakodinamik Özellikler	22
2.2.4. Farmakokinetik Özellikler	23
2.2.4.1. Absorpsiyon	23
2.2.4.2. Dağılım.....	23
2.2.4.3. Biyotransformasyon	24
2.2.4.4. Eliminasyon.....	24

2.2.5. Endikasyon.....	25
2.2.6. Kontrendikasyon	25
2.2.7. Yan Etkiler	25
2.2.8. Doz ve Veriliş Yolu	28
2.3. Farmakogenetik.....	28
2.3.1. CES1 ve CES2 Polimorfizmleri ile Kapesitabin Arasındaki İlişkinin Gösterildiği Farmakogenetik Çalışmalar	29
2.3.2. CES1 Polimorfizmleri ile Diğer İlaçlar Arasındaki İlişkinin Gösterildiği Farmakogenetik Çalışmalar	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
3.1. Klinik Çalışma	35
3.1.1. Çalışma Prokolölü.....	35
3.1.2. Gönüllülerin Araştırmaya Alınma Kriterleri.....	35
3.1.3. Gönüllülerin Araştırmadan Dışlanma Kriterleri	36
3.1.4. Yan Etkilerin Değerlendirilmesi	36
3.2. Farmakokinetik Çalışma	36
3.2.1. Analitik Tayin Metodu.....	36
3.2.2. Mobil Fazın Hazırlanışı	37
3.2.3. Ekstraksiyonu.....	37
3.2.4. Biyoanalitik Yöntemin Validasyonu.....	37
3.2.5. Farmakokinetik Parametrelerin Hesaplanması	37
3.2.6. Kimyasal Maddeler ve Malzemeler	38
3.2.7. Alet ve Cihazlar	38
3.2.8. Bilgisayar Programları	39
3.3. Genetik Çalışma.....	39
3.3.1. DNA İzolasyonu	39
3.3.2. DNA Saflık ve Miktar Tayini	40
3.3.3. Genotipleme	40
3.3.4. Kimyasal Maddeler ve Malzemeler	41
3.3.5. Alet ve Cihazlar	42
3.3.6. Bilgisayar Programları	43
3.4. İstatiksel Değerlendirme	43
4. BULGULAR.....	44

4.1. Klinik Çalışma Bulguları	44
4.2. Farmakokinetik Çalışma Bulguları	45
4.2.1. Biyoanalitik Yöntem Validasyonuna Ait Bulgular	45
4.2.1.1. Kapesitabin Standart Çözelti ve Plazmadan Ekstraksiyonun HPLC ile tayinine Ait Validasyon Bulguları	45
4.2.2. Geri Kazanım	48
4.2.3. Tayin Sınırları	48
4.2.4. Plazma Örneklerinden Kapesitabinin Tayinine Ait Bulgular	48
4.3. Genetik Çalışma Bulguları	50
5. TARTIŞMA	58
KAYNAKLAR	62
ETİK KURUL KARARI	72
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI	74
ÖZGEÇMİŞ	75

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: HER2 Negatif Reseptör Durumunda, Tercih Edilen Monoterapi Rejimleri...	8
Tablo 2-2: HER2 Negatif Reseptör Durumunda, Önerilen Diğer Monoterapi Rejimleri	8
Tablo 2-3: HER2 Negatif Reseptör Durumunda, Kombinasyon Tedavi Rejimleri.....	9
Tablo 2-4: HER2 Pozitif Reseptör Durumunda, Tercih Edilen Tedavi Rejimleri.....	11
Tablo 2-5: HER2 Pozitif Reseptör Durumunda, Önerilen Diğer Tedavi Rejimleri	11
Tablo 2-6: Adjuvan Kemoterapi Rejimleri	14
Tablo 2-7: İlerlemiş veya Metastatik Kanser Durumunda Kemoterapi Rejimleri.....	15
Tablo 3-1: Plazmadan kapesitabin tayinine dair kromatografik şartlar	37
Tablo 4-1: Kapesitabin uygulanan hastaların demografik özellikleri ve klinik verileri .	44
Tablo 4-2: Kapesitabinin standart çözeltisindeki elde edilen pik alanları, ortalamaları ve değişim katsayısı değerleri.....	45
Tablo 4-3: Kapesitabinin plazmadan ekstraksiyon sonucu elde edilen pik alanları, ortalamaları ve değişim katsayısı değerleri	46
Tablo 4-4: Kapesitabin geri kazanım oranları	48
Tablo 4-5: Kapesitabin plazma konsantrasyonlarına dair farmakokinetik veriler.....	49
Tablo 4-6: Çalışılan CES1 genine ait istatistiksel değerlendirme	54
Tablo 4-7: Hastaların genotipleri ile AUC değerlerinin karşılaştırılması.....	56

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Kapesitabinin kimyasal yapısı.....	22
Şekil 3-1: Amplifikasyon şartları.....	41
Şekil 4-1: Kapesitabinin standart tayinine ait kromatogram	45
Şekil 4-2: Kapesitabin standart çözeltisinden elde edilen kalibrasyon eğrisi	46
Şekil 4-3: Kapesitabinin plazmadan tayinine ait kalibrasyon eğrisi.....	47
Şekil 4-4: Boş plazmanın ekstraksiyonu sonucu elde edilen kromatogram	47
Şekil 4-5: Kapesitabinin plazmadan ekstraksiyonu sonucu elde edilen kromatogram...	48
Şekil 4-6: Kapesitabin plazma konsantrasyonu zaman eğrisi.....	49
Şekil 4-7: Kapesitabin plazma konsantrasyonlarına ait AUC_{0-4sa} değerlerinin karşılaştırılması.....	50
Şekil 4-8: RT-PCR ile genotipleme yapılan gene ait sonuçlar - Hasta 1	51
Şekil 4-9: RT-PCR ile genotipleme yapılan gene ait sonuçlar - Hasta 2	51
Şekil 4-10: RT-PCR ile genotipleme yapılan gene ait sonuçlar - Hasta 3	52
Şekil 4-11: RT-PCR ile genotipleme yapılan gene ait sonuçlar - Hasta 1-7, H ₂ O.....	52
Şekil 4-12: RT-PCR ile genotipleme yapılan gene ait analiz sonuçları - H ₂ O	53
Şekil 4-13: RT-PCR ile genotipleme sırasında floresan göstergesi.....	53
Şekil 4-14: RT-PCR ile genotipleme sırasında sıcaklık göstergesi	54
Şekil 4-15: CES1 aktivitesinde değişikliğe sebep olan genotipler ve genotip sıklıkları	55
Şekil 4-16: CES1 aktivitesinde değişikliğe sebep olan alleller ve allel sıklıkları	55
Şekil 4-17: CES1 enzimindeki rs8192950 mutasyonu ile kapesitabinin AUC değerlerinin karşılaştırılması.....	56

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

5'-DFCR: 5-deoksi-5-fluorositidin

5'-DFUR: 5-deoksi-5-fluorouridin

5-FU: 5-Fluorourasil

AC: Adriamisin, siklofosfamid kombinasyonu

AUC: Plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alan (Area under the curve)

CAPEOX: Kapesitabin, oksaliplatin kombinasyonu

CDA: Sitidin deaminaz

CES1: Karboksiesteraz 1

CES2: Karboksiesteraz 2

C_{maks}: Maksimum konsantrasyon

CMF: Siklofosfamid, metotreksat, 5-fluorourasil kombinasyonu

CV: Değişim katsayısı değerleri

CYP2D6: Sitokrom P450 2D6

DPYD: Dihidropirimidin dehidrojenaz

EAA: Eğri altındaki alan

EC: Epirubisin, siklofosfamid kombinasyonu

ENOSF1: Enolase superfamily member 1

FBAL: α -floro- β -alanin

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (U.S. Food and Drug Administration)

FdUMP: Fluorodeoksiuridin monofosfat

FdUTP: Fluorodeoksiuridin trifosfat

FOLFIRI: 5-FU, folinik asit, irinotekan kombinasyonu

FOLFOX: 5-FU, folinik asit, oxaliplatin kombinasyonu

FOLFOXIRI: 5-FU, folinik asit, oxaliplatin, irinotekan kombinasyonu

FUH₂: Dihidro-5-fluorourasil

GT: Gemsitabin, paklitaksel kombinasyonu

HER: İnsan Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü (Human Epidermal Growth Factor Receptor)

HPLC: Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (High Pressure Liquid Chromatography)

IROX: İrinotekan, oxaliplatin kombinasyonu

IV: İntravenöz

k_{el}: Eliminasyon hız sabiti

mFOLFOX: modified FOLFOX

OR: Göreceli olasılık oranı (Odds ratio)

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

PO: Per oral

RT-PCR: Real-time PCR, Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu

SD: Standart sapma (Standard deviation)

SEM: Standart hata (Standard error of the mean)

SNP: Tek nukleotid polimorfizmi (Single nucleotide polymorphism)

SPE: Katı-faz ekstraksiyonu (Solid phase extraction)

t_{1/2}: Eliminasyon yarılanma ömrü

t_{maks}: Maksimum konsantrasyona ulaşma zamanı

TYMP: Timidin fosforilaz

TYMS: Timidilat sentaz

UGT1A1: UDP-glukuronozil transferaz 1A1

ÖZET

Kurtan Yüksel, M. (2018). Meme veya kolorektal kanserli hastalarda karboksiesteraz enzimi polimorfizmi ile kapesitabinin farmakokinetiği ve yan etki görülme sıklığı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Tümör selektif floropirimidin karbamat molekülü olan kapesitabin, 5-fluorourasilin (5-FU) oral kullanılan ön ilacıdır. Meme, kolorektal ve mide kanseri tedavisinde kullanımı onaylanmıştır. İlaçların metabolizmasından sorumlu enzimlerin fonksiyonlarının bireyler arasında farklılık göstermesinin, özellikle antineoplastik ilaçların etkililik ve toksisite profilini etkilediği bilinmektedir. Çalışmamızda kapesitabinin 5-FU'ya metabolizmasında rol alan karboksiesteraz (CES1) enziminde görülen tek nükleotid polimorfizminin (SNP), kapesitabinin farmakokinetiği ve yan etki profili üzerine etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır. Bu amaçla rutin tedavi kapsamında 1000-1250 mg/m² dozda kapesitabin kullanan 7 hastadan, birinci siklusun ilk günü 0,5, 1, 2, 3 ve 4. saatlerde alınan kan örneklerinde yüksek basınçlı sıvı kromatografisi ile kapesitabin düzeyleri tayin edilmiştir. CES1 genine ait SNP rs8192950 için RT-PCR yöntemi kullanılarak genotipleme yapılmış ve tedavi sırasında görülen yan etkiler hekim tarafından birinci siklusun sonunda değerlendirilmiştir. Gözlenen genotip dağılımlarının tüm varyantların popülasyon içinde dengede olduğu saptanmıştır (p=0,909). Hastaların %57'si heterozigot, %29'u yaygın ve %14'ü mutant genotip dağılımı göstermiştir. Ortalama eğri altındaki alan (AUC_{0-4sa}) değeri 4,60±2,25 µg.sa/ml, ortalama maksimum plazma konsantrasyonu 3,19±2,5 µg/ml olarak hesaplanmıştır. AUC değerlerinin bireyler arası farklılığı oldukça yüksek bulunmuştur. AUC değerleri (p=0,7059) ve en sık görülen yan etkiler olan diyare (p=0,1028), asteni (p=0,6456), anemi (p=0,6456) ve emezis (p=0,3499) ile genotipler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. CES1 enzimindeki rs8192950 mutasyonu ile kapesitabinin farmakokinetiği ve yan etkileri arasındaki ilişki ilk kez bu çalışma ile değerlendirilmiştir ve daha fazla hastanın dahil olduğu çalışma ile desteklenmelidir. Çalışmamızın kemoterapinin bireyselleştirilmesi için yürütülen farmakogenetik çalışmalara yön vereceği ve temel teşkil edeceği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Kapesitabin, karboksiesteraz, farmakogenetik, meme kanseri, kolorektal kanser

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 57708

ABSTRACT

Kurtan Yüksel, M. (2018). Evaluation of the association of SNP in carboxylesterase enzyme with pharmacokinetic and adverse effects of capecitabine in breast and colorectal cancer patients. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Pharmacology. Master Thesis. İstanbul.

Capecitabine is tumor-selective fluoropyrimidine carbamate, an oral prodrug of 5-fluorouracil (5-FU), approved for treatment of breast, colorectal and gastric cancer. Interindividual differences in drug-metabolizing enzymes' activity may affect efficacy and toxicity, especially among anticancer agents. The aim of this study to evaluate the association of SNP in CES1, involved in the metabolism of 5-FU, with pharmacokinetic and adverse effects of capecitabine. Plasma samples were obtained from 7 breast and colorectal cancer patients who treated with capecitabine-based chemotherapy (1000-1250 mg/m²) at 0.5, 1, 2, 3, 4 hour following drug administration in first day of first cycle. Plasma concentrations of capecitabine were determined by using HPLC. SNP (rs8192950) was genotyped by using the RT-PCR in DNA samples and observed side effects was examined by doctor in the end of first cycle. Patients were found as heterozygote (57%), wild (29%), mutant (14%) distributions of genotypes (p=0.909). Analysis of the plasma samples showed that average AUC_{0-4sa} 4.60±2.25 µg.h/ml, C_{max} 3.19±2.5 µg/ml. No statistically significant differences between genotypes and AUC values (p=0.7059) and the most frequently observed side effects which are diarrhea (p=0.1028), asthenia (p=0.6456), anemia (p=0.6456), emesis (p=0.3499) were observed. This is the first study evaluating an association of genetic variation in CES1 (rs8192950) with pharmacokinetic and adverse effects of capecitabine. Therefore, additional study in larger groups of patients is required to support our study. Our study will offer an insight into the pharmacogenetic researches to personalized chemotherapy and will provide basic knowledge to related studies.

Key Words: Capecitabine, carboxylesterase, pharmacogenetic, breast cancer, colorectal cancer

The present work was supported by the Research Fund of İstanbul University. Project No. 57708

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyada sık görülen kanser türleri arasında meme ve kolorektal kanserlerin yer aldığı bilinmektedir. Kanser tedavisinde tek başına veya birlikte kullanılmak üzere birçok tedavi yöntemi geliştirilmiştir. Monoterapi ve kombinasyon tedavisi şeklinde uygulanabilen kemoterapi, sık kullanılan tedavi yöntemlerindendir. Kemoterapi neo-adjuvan, adjuvan ve palyatif tedavi seçeneklerini içeren farklı uygulama yöntemleri sunmaktadır.

Aynı ilacı, aynı dozda alan farklı hastaların ilaç tedavisine verdiği yanıtın etkililik ve toksisite açısından farklı olabileceği bilinmektedir. Etkisizlik, beklenen etkinin görülmemesi, advers etki ve beklenmeyen advers etki gibi durumların ortaya çıkması açısından bireyler arasında farklılık görülebilmektedir. Antineoplastik ilaçların etkililik ve toksisitesinin farklılık göstermesinin, hasta ile ilişkili genetik faktörlerden kaynaklanabileceği bilinmektedir. İlaçların metabolizmasında rol oynayan enzimlerde görülen genetik polimorfizmin, etkililik ve toksisitedeki farklılıklara sebep olabileceği gösterilmiştir (McLeod ve Yu 2003; Ribelles ve ark. 2008).

Meme ve kolorektal kanserlerin tedavisinde monoterapi veya kombinasyon tedavisi olarak uygulanan kapesitabinin etkililiğinin ve yan etki görülme sıklığının bireyler arasında farklılık gösterdiği bilinmektedir. Kapesitabinin metabolizmasında rol alan enzimlerde görülen genetik polimorfizm bu farklılıklar ile ilişkilendirilmektedir. Kapesitabin 5-Fluorourasil'e (5-FU) dönüşümüne kadar 3 temel metabolik dönüşümden geçmektedir. Önce hepatik karboksiesteraz (CES) ile 5-deoksi-5-fluorositidin'e (5'-DFCR) dönüşür. 5'-DFCR daha çok karaciğer ve tümörde yer alan sitidin deaminaz (CDA) ile 5-deoksi-5-fluorouridin'e (5'-DFUR) dönüştürülür. 5-FU oluşumu temel olarak tümör bölgesinde timidin fosforilaz (TYMP) ile meydana gelir (Thorn ve ark 2011; Daniele ve ark. 2013).

İlacın metabolizmasında yer alan enzimlerde görülen polimorfizmin önceden belirlenmesinin, kemoterapötik ilaç dozunun bireysel olarak ayarlanmasında bir strateji oluşturması beklenmektedir. Bu çalışmada, kapesitabini 5'-DFCR'ye metabolize eden karboksiesteraz enziminde görülen polimorfizm ile kapesitabinin farmakokinetiği arasındaki ilişki incelenmiş ve diyare, karın ağrısı, mide bulantısı, stomatit ve el-ayak sendromu gibi yan etkiler ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Elde edilen verilerin, minimum

toksisite ile maksimum etkinliğin sağlanabilmesi için meme ve kolorektal kanserde bireye özgü tedavide fayda sağlayacağına, optimum doz ile doğru tedavi rejiminin sağlanmasında iyi bir araç olacağına inanılmaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kanser ve Tedavisi

Kanser vücudun belirli kısımlarında yer alan hücrelerin kontrolsüz bölünmesi ve çoğalması olarak ifade edilmektedir. Genel olarak normal hücrelerde DNA hasarı oluşması sonucu kanser hücreleri meydana gelir. DNA hasarı genellikle vücut tarafından onarılırken, kanser hücrelerinde DNA hasarı onarılamaz. Hasarlı DNA genetik yolla aileden aktarılabilir veya DNA çevresel bir sebep ile (örn., sigara kullanımı) hasara uğrayabilir. Bazı kanser türleri metastaza uğrayarak, kan veya lenf dolaşımı yolu ile vücudun başka yerlerine taşınıp orada gelişmeye devam ederler. İyileşme oranı ve sağ kalım süresinin kanser erken evrede tanımlandığı zaman daha yüksek olduğu söylenebilir. Kanser türüne ve evresine göre uygun tedavi yöntemi seçilir. Radyoterapi, cerrahi tedavi, hormonal tedavi, immünoterapi, hedefe yönelik tedavi ve kemoterapi kanser hastalığına yönelik tedavi yöntemleridir. Tek bir tedavi yöntemi veya kombinasyon tedavisi uygulanabilir (Sudhakar 2009; National Cancer Institute 2015).

2.1.1. Kanser Tedavisi Yaklaşımları

2.1.1.1. Radyoterapi

Radyoterapi yönteminde iyonize radyasyon kullanılarak kanser hücrelerini öldürmek veya kanser hücrelerinde DNA hasarı oluşturarak büyümelerini yavaşlatmak hedeflenir. Onarılamayacak şekilde hasar gören DNA, kanser hücresinin bölünmeyi durdurmasına veya ölmesine sebep olur. Radyoterapi uygulaması ile oluşan sitotoksik cevap DNA çift sarmalında kırıklar yaratır. Kanser hücrelerinin ölmesi için yeterli DNA hasarını oluşturabilmek günler veya haftalar süren iyonize radyasyon uygulanmasını gerektirir. Radyoterapi uygulamasından sonra haftalarca veya aylarca kanserli hücrelerin ölümü devam eder (Mujoo ve ark. 2018; National Cancer Institute 2018).

Radyoterapi geçmişte öncelikle hastalığın lokal kontrolünde uygulanmıştır. Metastazın görülmediği kanser vakalarında iyileştirici etkiye sahip standart tedavi yöntemlerindendir. Teknolojideki son gelişmeler ile iyonize radyasyonun kesin doğrulukta ve yüksek dozda uygulanabilmesine fırsat sağlanmıştır. Böylece tümörün lokal kontrolünün daha iyi yapılması mümkün olmaktadır ve metastaz oluşumunun azalması sağlanabilmektedir. Günümüzde metastazın olduğu vakalarda semptomları azaltmak için de radyoterapi uygulanmaktadır (Mujoo ve ark. 2018).

Radyoterapi monoterapi şeklinde veya kemoterapi ve cerrahi tedavi ile birlikte ya da art arda uygulanabilir. Radyasyon sadece kanser hücrelerine değil sağlıklı hücrelere de etki ettiği için, sağlıklı hücrelerin zarar görmesi yan etkilere sebep olabilir. Bunlar arasında halsizlik ve iştahsızlık en fazla görülenlerdir. Genellikle geçici olmak üzere, tedavi uygulanan bölgeye spesifik farklı yan etkiler izlenebilir (Abramyuk ve ark. 2009; National Cancer Institute 2018).

2.1.1.2. Cerrahi Tedavi

Rezeksiyon işlemi uygulanarak tümörün çıkartılması cerrahi tedavi yöntemidir. Kanser türüne göre ilk seçenek olarak uygulanabilen cerrahi tedavi ile iyileşme elde etmek mümkün olabilir. Kanserde metastaz oluşmadıysa ve tümörün bütün olarak rezeksiyonu mümkünse cerrahi tedavi tercih edilebilmektedir (Türker ve Kayaalp 2009). Cerrahi tedavi yöntemi kullanılarak biyopsi ile tanının netleştirilmesi, kanserin evresinin belirlenmesi, ağrı şiddetinin azaltılması ve yan etkilerin iyileştirilmesi hedeflenmektedir. Tanısal, önleyici, radikal ve palyatif cerrahi olarak gruplandırılmaktadır (Kutluk ve Kars 2001).

Teknolojideki son gelişmeler ile cerrahi tedavi yöntemlerinde ilerlemeler yaşanmaktadır. Radikal mastektomiden lumpektomiye, amputasyon uygulamadan kemik ve yumuşak doku tümörlerinin çıkartılabilmesine, kolorektal kanser hastalarında kolostomiden kaçınılmasına fırsat sağlanarak, kanserli doku ile birlikte çıkartılan normal doku miktarının en az indirilmesi sağlanmıştır. Kanseri daha iyi tanıma ve cerrahi imkanların gelişmesinin yanında bu gelişmeler, cerrahi tedavinin radyoterapi ve/veya kemoterapi ile eş zamanlı uygulanması ile sağlanmıştır. Günümüzde fiber optik teknoloji ve minyatür video kameralar sayesinde laparoskopik ve torakoskopik girişimler ile minimum invaziv cerrahi kullanılarak operasyon yapılabilmektedir. Endoskopi ile ağız veya anüs yoluyla kolon, özofagus ve mesane tümörleri çıkartılabilmektedir. Daha az invaziv işlem gerektiren yöntemler ile tümörü çıkartmadan yok edebilmek için çalışmalar yapılmaktadır. Kriyoterapi (kriyocerrahi, kriyoablasyon) yöntemi ile kanser hücrelerini dondurarak yok etmek için sıvı nitrojen sprej veya aşırı soğuk kullanılmaktadır. Bir diğer yöntem radyofrekans ablasyonu ile tümöre yerleştirilen küçük bir radyo anteni aracılığıyla, kanserli hücreler yüksek enerjili radyo dalgaları ile ısıtılarak, kanserli hücrelerin ölümü sağlanmaktadır (American Cancer Society).

2.1.1.3. Hormonal Tedavi

Hormonal tedavi ile vücudun hormon üretiminin durdurulması ve hormonların vücuttaki etkisinin engellenmesi hedeflenir. Hormonal tedavi yöntemi kanseri durdurabilir, kanserin tekrar etme olasılığını azaltabilir ve ilerlemesini yavaşlatabilir. Radyoterapi ve cerrahi tedavinin mümkün olmadığı prostat kanserli hastalarda semptomları azaltmak ve önlemek için kullanılabilir. Neo-adjuvan olarak cerrahi tedavi veya radyoterapi öncesi tümörün boyutunu küçültmek için, adjuvan olarak kanserin tekrar etme riskini azaltmak için, tekrar eden kanserlerde veya metastaz durumunda kanserli hücrelere zarar vermek için kullanılır (National Cancer Institute 2015).

Hormonal tedavi, alınan tedaviye ve vücudun tedaviye verdiği cevaba göre farklı yan etkilere sebep olabilir. Bazı yan etkiler cinsiyete bağlı olarak farklılık göstermektedir. Sıcak basması, cinsel ilişki isteği ve yeteneğinde azalma, kemiklerde zayıflama, ishal, bulantı, memelerde hassasiyet ve büyüme, yorgunluk prostat kanserinde hormonal tedavi alan erkek hastalarda gözlemlenebilecek olası yan etkiler arasındadır. Sıcak basması, vajinal kuruluk, menstruasyon siklus düzeninde değişiklik, cinsel istek kaybı, bulantı, ruh halinde değişiklik, yorgunluk meme kanserinde hormonal tedavi alan kadın hastalarda gözlemlenebilecek olası yan etkiler arasındadır (National Cancer Institute 2015).

2.1.1.4. İmmünoterapi

Kanser hastalarına uygulanan immünoterapi yöntemi ile, tümör hücresinin etkisiyle durdurulmuş olan immün sistemi yeniden aktive etmek, böylece immün sistemin tümör hücrelerini tanımasını sağlamak hedeflenir. Kanser genetik ve moleküler niteliğinin ortaya koyulması immünoterapinin gelişmesine yol açmıştır. İmmünoterapötikler, immün sistemin kanser hücrelerini yabancı olarak algılamasına, immün sisteminin desteklenmesine, tümörlerin büyümesinin ve yayılmasının durdurulmasına destek olur (Carter ve ark. 2018).

İmmünoterapide kullanılan yöntemler arasında monoklonal antikolar, adoptif hücre transferi, sitokinler ve aşılar bulunmaktadır (National Cancer Institute 2018).

2.1.1.5. Hedefe Yönelik Tedavi

Hedefe yönelik tedavi yöntemi ile, uygulanan ilaçların hedef moleküller ile etkileşime girmesi, böylece kanserin büyümesi, yayılması ve ilerlemesinin engellenmesi hedeflenir. Kanser tedavisinde kullanılmak üzere, hormon terapileri, sinyal ileti sistemi

inhibitörleri, gen ekspresyon modülatörleri, apoptoz indükleyicileri, anjiyogenez inhibitörleri, immünoterapiler gibi birçok hedefe yönelik tedavi seçeneği bulunmaktadır (National Cancer Institute 2014).

2.1.1.6. Kemoterapi

Kemoterapi ile kanser hücrelerini öldürmek veya büyümesini yavaşlatarak etki göstermek hedeflenir. Kemoterapi yöntemi ilk olarak 1940'lı yıllarda mustard gazının lenfoma tedavisinde kullanılması ile ortaya çıkmıştır. İlerleyen yıllarda tümörün ilerlemesini çeşitli yollarla engelleyecek farklı ilaçlar geliştirilmiştir. Kemoterapi, kanseri tedavi etmek veya kanser semptomlarını azaltmak için kullanılırken, sadece hızlı çoğalan kanser hücrelerini değil sağlıklı hücreleri de etkileyerek yan etkilere sebep olabilir. Ortaya çıkan toksisitenin derecesine göre semptomları iyileştirmeye yönelik destek tedavilerin planlanması, ilaç dozunun azaltılması, tedavisinin kesilmesi gibi durumlar ortaya çıkmaktadır (Bhosle ve Hall 2006).

Kemoterapinin klinikte neo-adjuvan, adjuvan ve palyatif tedavi olarak farklı kullanım alanları mevcuttur. Neo-adjuvan tedavi, cerrahi tedavi veya radyoterapi öncesi uygulanır. Tümörü sınırlı olan ve cerrahi tedavinin mümkün olduğu vakalarda, operasyonun daha rahat yapılabilmesi için tümörün küçültülmesi, mikrometastazların erken evrede iyileştirilmesi hedeflenir. Adjuvan tedavi, cerrahi tedavi ve radyoterapi sonrası, hastalığın nüks etme olasılığı değerlendirilerek, nüksü veya hastalığın yayılmasını önlemek amacıyla uygulanır. Palyatif tedavi, tümörün yaygın olduğu vakalarda, tümörü denetlemek ve tümörün gerilemesine yol açmak veya tümörün yol açtığı semptomları azaltarak yaşam kalitesini artırmak amacıyla uygulanır. Toksisiteyi artırmadan tedaviye verilen cevap ve sağ kalım oranını artırmaya odaklanılmaktadır (Bhosle ve Hall 2006).

2.1.2. Meme Kanseri

Meme kanseri dünya genelinde tüm kanser türleri arasında en sık görülen ikinci kanser türü, kadınlar arasında ise en çok görülen kanser türüdür (World Health Organization 2018).

Meme kanseri Türkiye'de, her dört kadından birinde olmak üzere, kadınlarda en çok görülen kanserdir. Meme kanseri teşhisi konulan kadın hastalar %44,5 oranında 50-69 yaş aralığındadır. %40,6 oranında ise 25-49 yaş aralığında bulunmaktadır. Evrelerine

göre yapılan değerlendirme doğrultusunda, %11,5 meme kanseri vakasının uzak evrede olduğu görülmektedir. Bir yıl içinde meme kanseri tanısı alan kadın hasta sayısı toplam 17.183'tür (T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Kanser İstatistikleri 2015).

Meme kanseri risk faktörleri arasında cinsiyet, yaş ve ırk gibi demografik özellikler ile menarş-ilk tam dönem hamilelik-menopoz yaşı, doğum yapma ve sayısı, abortus, laktasyon ve infertilite gibi reproduktif özellikler önemli bir faktördür. Genetik açıdan değerlendirildiğinde, meme kanseri geni 1/2 (BRCA1/2), tümör protein 53 (p53) ve meme kanseri riski oluşturabilecek gen mutasyonlarının diğerleri riski artıran faktörler arasında yer almaktadır. Radyasyona maruziyet, hormon replasman tedavisi, doğum kontrol hapi kullanımı, alkol tüketimi, egzersiz, diyet, sosyoekonomik düzey gibi çevresel faktörlerin meme kanseri riskini artırdığı gösterilmektedir. Vücut kitle indeksi, meme kanseri geçmişi ve biyopsi sayısı, meme hücrelerini etkileyen lobüler karsinoma in situ (LCIS) veya atipik hiperplazi, yoğun meme dokusu olarak tanımlanan dens meme yapısı riski artıran diğer faktörler arasında yer almaktadır (Koçak ve ark. 2011; National Cancer Institute 2018).

Kapesitabinin de dahil olduğu rekürren veya evre IV invaziv meme kanserinin tedavisinden kullanılan, kemoterapi rejimleri İnsan Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü 2 (HER2) negatif reseptör durumunda, tercih edilen monoterapi rejimleri Tablo 2.1'de, önerilen diğer monoterapi rejimleri Tablo 2.2'de ve kombinasyon tedavi rejimleri Tablo 2.3'de; HER2 pozitif reseptör durumunda, tercih edilen tedavi rejimleri Tablo 2.4'de, önerilen diğer tedavi rejimleri Tablo 2.5'de gösterilmiştir (National Comprehensive Cancer Network 2018).

Tablo 2-1: HER2 Negatif Reseptör Durumunda, Tercih Edilen Monoterapi Rejimleri

Tedavi	Tedavi Rejimi
Antrasiklinler	Doksorubisin, 60-75 mg/m ² , intravenöz (IV), gün 1, 21 günde bir Doksorubisin, 20 mg/m ² , IV, gün 1, haftada bir Lipozomal doksorubisin, 50 mg/m ² , IV, gün1, 28 günde bir
Taksanlar	Paklitaksel, 175 mg/m ² , IV, gün 1, 21 günde bir Paklitaksel, 80 mg/m ² , IV, gün 1, haftada bir
Antimetabolitler	Kapesitabin, 1000-1250 mg/m ² , per oral (PO), 2x1, gün 1-14, 21 günde bir Gemsitabin, 800-1200 mg/m ² , IV, gün 1,8,15, 28 günde bir
Mikrotübül inhibitörleri	Vinoralbine, 25 mg/m ² , IV, gün 1, haftada bir Eribulin, 1,4 mg/m ² , IV, gün 1,8, 21 günde bir
Polimeraz inhibitörleri	Olaparib, 300 mg, PO, 2x1, 28 günde bir

Tablo 2-2: HER2 Negatif Reseptör Durumunda, Önerilen Diğer Monoterapi Rejimleri

Tedavi	Tedavi Rejimi
Azotlu hardal analogları	Siklofosfamid, 50 mg, PO, 1x1, gün 1-21, 28 günde bir

Platin bileşikleri	Karboplatin, AUC 6, IV, gün 1, 21 - 28 günde bir
Taksanlar	Dosetaksel, 60-100 mg/m ² , IV, gün 1, 21 günde bir Dosetaksel, 35 mg/m ² , IV, hafta 1,2,3,4,5,6, 2 hafta dinlenme, tekrar Albumin bağlı paklitaksel, 100-125 mg/m ² , IV, gün 1,8,15 28 günde bir Albumin bağlı paklitaksel, 260 mg/m ² , IV, gün 1, 21 günde bir
Platin bileşikleri	Sisplatin, 75 mg/m ² , IV, gün 1, 21 günde bir
Antrasiklinler	Epirubisin, 60-90 mg/m ² , IV, gün 1, 21 günde bir
Diğer sitotoksik antibiyotikler	İksabepilon, 40 mg/m ² , IV, gün 1, 21 günde bir

Tablo 2-3: HER2 Negatif Reseptör Durumunda, Kombinasyon Tedavi Rejimleri

Tedavi	Tedavi Rejimi
AC	Doksorubisin, 60 mg/m ² , IV, gün 1 Siklofosfamid, 600 mg/m ² , IV, gün 1 21 günde bir
EC	Epirubisin, 75 mg/m ² , IV, gün 1 Siklofosfamid, 600 mg/m ² , IV, gün 1 21 günde bir

CMF	Siklofosfamid, 100 mg/m ² , PO, gün 1-14 Metotreksat, 40 mg/m ² , IV, gün 1,8 5-Fluorourasil, 600 mg/m ² , IV, gün 1,8 28 günde bir
Dosetaksel/kapesitabin	Dosetaksel, 75 mg/m ² , IV, gün 1 Kapesitabin, 950 mg/m ² , PO, 2x1, gün 1-14 21 günde bir
GT	Paklitaksel, 175 mg/m ² , IV, gün 1 Gemsitabin, 1250 mg/m ² , IV, gün 1,8 21 günde bir
Gemsitabin/karboplatin	Gemsitabin, 1000 mg/m ² , IV, gün 1,8 Karboplatin, AUC 2, IV, gün 1,8 21 günde bir
Paklitaksel+bevasizumab	Paklitaksel, 90 mg/m ² , IV, gün 1,8,15 Bevasizumab, 10 mg/kg, IV, gün 1,15 28 günde bir

Tablo 2-4: HER2 Pozitif Reseptör Durumunda, Tercih Edilen Tedavi Rejimleri

Tedavi	Tedavi Rejimi
Pertuzumab+	Pertuzumab, 840 mg, IV, gün 1, devam → 420 mg
trastuzumab+	Trastuzumab, 8 mg/kg, IV, gün 1, devam → 6 mg/kg
dosetaksel	Dosetaksel, 75-100 mg/m ² , IV, gün 1
	21 günde bir
Pertuzumab+	Pertuzumab, 840 mg, IV, gün 1, devam → 420 mg, 21 günde bir
trastuzumab+	Trastuzumab, 4 mg/kg, IV, gün 1, devam → 2 mg/kg, haftada bir
paklitaksel	veya
	Trastuzumab, 8 mg/kg, IV, gün 1, devam → 6 mg/kg, 21 günde bir
	Paklitaksel, 80 mg/m ² , IV, gün 1, haftada bir
	veya
	Paklitaksel, 175 mg/m ² , IV, gün 1, 21 günde bir

Tablo 2-5: HER2 Pozitif Reseptör Durumunda, Önerilen Diğer Tedavi Rejimleri

Tedavi	Tedavi Rejimi
Ado-trastuzumab	Ado-trastuzumab emtansine, 3,6 mg/kg, IV, gün 1
emtansine	21 günde bir
Paklitaksel/carboplatin+	Karboplatin, AUC 6, IV, gün 1
trastuzumab	Paklitaksel, 175 mg/ m ² , IV, gün 1
	21 günde bir
	Trastuzumab, 4 mg/kg, IV, gün 1, devam → 2 mg/kg, haftada bir

	veya
	Trastuzumab, 8 mg/kg, IV, gün 1, devam → 6 mg/kg, 21 günde bir
Paklitaksel/carboplatin+	Paklitaksel, 80 mg/ m ² , IV, gün 1,8,15
trastuzumab	Karboplatin, AUC 2, IV, gün 1,8,15
	28 günde bir
	Trastuzumab, 4 mg/kg, IV, gün 1, devam → 2 mg/kg, haftada bir
	veya
	Trastuzumab, 8 mg/kg, IV, gün 1, devam → 6 mg/kg, 21 günde bir
Trastuzumab+paklitaksel	Paklitaksel, 175 mg/ m ² , IV, gün 1, 21 günde bir
	veya
	Paklitaksel, 80-90 mg/ m ² , IV, gün 1, haftada bir
	Trastuzumab, 4 mg/kg, IV, gün 1, devam → 2 mg/kg, haftada bir
	veya
	Trastuzumab, 8 mg/kg, IV, gün 1, devam → 6 mg/kg, 21 günde bir
Trastuzumab+dosetaksel	Dosetaksel, 80-100 mg/m ² , IV, gün 1, 21 günde bir
	veya
	Dosetaksel, 35 mg/m ² , IV, gün 1,8,15, haftada bir
	Trastuzumab, 4 mg/kg, IV, gün 1, devam → 2 mg/kg, haftada bir
	veya
	Trastuzumab, 8 mg/kg, IV, gün 1, devam → 6 mg/kg, 21 günde bir
Trastuzumab+vinoralbin	Vinoralbin, 25 mg/m ² , IV, gün 1, haftada bir

	veya
	Vinorelbine, 30-35 mg/m ² , IV, gün 1, 8, 21 günde bir
	Trastuzumab, 4 mg/kg, IV, gün 1, devam → 2 mg/kg, haftada bir
	veya
	Trastuzumab, 8 mg/kg, IV, gün 1, devam → 6 mg/kg, 21 günde bir
Trastuzumab+kapesitabin	Kapesitabin, 1000-1250 mg/m ² , PO, 2x1, gün 1-14, 21 günde bir
	Trastuzumab, 4 mg/kg, IV, gün 1, devam → 2 mg/kg, haftada bir
	veya
	Trastuzumab, 8 mg/kg, IV, gün 1, devam → 6 mg/kg, 21 günde bir
Lapatinib+kapesitabin	Lapatinib, 1250 mg, PO, 1x1, gün 1-21
	Kapesitabin, 1000 mg/m ² , PO, 2x1, gün 1-14
	21 günde bir
Trastuzumab+kapesitabin	Kapesitabin, 1000-1250 mg/m ² , PO, 2x1, gün 1-14, 21 günde bir
	Trastuzumab, 4 mg/kg, IV, gün 1, devam → 2 mg/kg, haftada bir
	veya
	Trastuzumab, 8 mg/kg, IV, gün 1, devam → 6 mg/kg, 21 günde bir
Trastuzumab+lapatinib	Lapatinib, 1000 mg, PO
	Trastuzumab, 4 mg/kg, IV, gün 1, devam → 2 mg/kg, haftada bir
	veya
	Trastuzumab, 8 mg/kg, IV, gün 1, devam → 6 mg/kg, 21 günde bir

2.1.3. Kolorektal Kanser

Kolorektal kanser dünya genelinde tüm kanser türleri arasında erkeklerde üçüncü, kadınlarda ise ikinci sırada görülen kanser türüdür (World Health Organization 2018). Türkiye’de kadın ve erkeklerde kolorektal kanserler üçüncü sıradadır. Yüz binde 23,1 oranında erkeklerde, yüz binde 14,4 oranında ise kadınlarda ortaya çıkmaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Kanseri İstatistikleri 2015).

Kolorektal kanser risk faktörleri arasında yaş önemli bir faktördür. Artan yaşa bağlı olarak kolorektal kanser görülme sıklığı 50 yaşından sonra artmaktadır. Kişisel öykü kapsamında; kolorektal kanser geçmişinin olması, ovaryum kanseri, yüksek riskli adenomlar, ülseratif kolit ve Crohn hastalığı kolorektal kanser riskini artıran faktörler arasındadır. Kolorektal kanserin ortaya çıkma olasılığı genetik faktörler açısından değerlendirildiğinde, yaklaşık %20 kolorektal kanserli hastanın bu hastalık teşhisi konmuş 1.derece akrabasının bulunduğu görülmektedir. Genetik etkiler kalıtsal non-polipozis, Lynch sendromu ve ailesel adenomatöz polipozis sendromu ile ilişkilendirilmektedir. Obezite ve kilolu olma durumu kadınlarda kolon kanseri, erkeklerde ise kolorektal kanser riskinde artış ile ilişkilidir. Bu ilişki erkeklerde kadınlara göre daha çok gözlenmektedir. Alkol ve sigara kullanımı da kanser riskini artıran diğer faktörler arasında yer almaktadır (Lynch 2003; Renehan ve ark. 2008; National Cancer Institute 2018).

Kolon kanseri tedavisinden kullanılan adjuvan kemoterapi rejimleri Tablo 2.6’da ve ilerlemiş veya metastatik kanser durumunda kullanılan tedavi rejimleri Tablo 2.7’de gösterilmiştir (National Comprehensive Cancer Network 2018).

Tablo 2-6: Adjuvan Kemoterapi Rejimleri

Tedavi	Tedavi Rejimi
mFOLFOX-6	Oksaliplatin, 85 mg/m ² , IV, gün 1
	Lökoverin, 400 mg/m ² , IV, gün 1
	5-FU, 400 mg/m ² , IV bolus, gün 1 → 1200 mg/m ² /gün, 2 gün, IV sürekli infüzyon (toplam 2400 mg/m ² 46-48 saat)
	2 haftada bir

Kapesitabin	Kapesitabin, 1000-1250 mg/m ² , 2x1, 1-14 gün, 3 haftada bir 24 hafta
CAPEOX	Oksaliplatin, 130 mg/m ² , IV, gün 1 Kapesitabin, 1000 mg/m ² , 2x1, 1-14 gün, 3 haftada bir 24 hafta

Tablo 2-7: İlerlemiş veya Metastatik Kanser Durumunda Kemoterapi Rejimleri

Tedavi	İlaç	Uygulama	Siklus
mFOLFOX-6	Oksaliplatin, 85 mg/m ² , IV, gün 1 Lökoverin, 400 mg/m ² , IV, gün 1 5-FU, 400 mg/m ² , IV bolus, gün 1 → 1200 mg/m ² /gün, 2 gün, IV sürekli infüzyon (toplam 2400 mg/m ² 46-48 saat)	2 haftada bir	
mFOLFOX	Oksaliplatin, 85 mg/m ² , IV, gün 1 Lökoverin, 400 mg/m ² , IV, gün 1 5-FU, 1200 mg/m ² /gün, 2 gün, IV sürekli infüzyon (toplam 2400 mg/m ² 46-48 saat)	2 haftada bir	
FOLFOX+bevasizumab	FOLFOX rejimi Bevasizumab, 5 mg/kg, IV, gün 1	2 haftada bir	
FOLFOX+panitumumab	FOLFOX rejimi Panitumumab, 6 mg/kg, IV, gün 1		

2 haftada bir

FOLFOX+setuksimab

FOLFOX rejimi

Setuksimab, 400 mg/m², IV, gün 1, → 250 mg/m², IV, haftada bir
veya

Setuksimab, 500 mg/m², IV, gün 1

2 haftada bir

CAPEOX

Oksaliptatin, 130 mg/m², IV, gün 1

Kapesitabin, 1000 mg/m², PO, 2x1, gün 1-14

3 haftada bir

CAPEOX+bevasizumab

Oksaliptatin, 130 mg/m², IV, gün 1

Kapesitabin, 1000 mg/m², PO, 2x1, gün 1-14

Bevasizumab, 7,5 mg/kg, IV, gün 1

3 haftada bir

FOLFIRI

İrinotekan, 180 mg/m², IV, gün 1

Lökoverin, 400 mg/m², IV, gün 1

FU, 400 mg/m², IV bolus, gün 1 → 1200 mg/m²/gün, 2 gün, IV
sürekli infüzyon (toplam 2400 mg/m² 46-48 saat)

2 haftada bir

FOLFIRI+bevasizumab

FOLFIRI rejimi

Bevasizumab, 5 mg/kg, IV, gün 1

2 haftada bir

FOLFIRI+setuksimab	FOLFIRI rejimi Setuksimab, 400 mg/m ² , IV, gün 1, → 250 mg/m ² , IV, haftada bir veya Setuksimab, 500 mg/m ² , IV, gün 1 2 haftada bir
FOLFIRI+panitumumab	FOLFIRI rejimi Panitumumab, 6 mg/kg, IV, gün 1 2 haftada bir
FOLFIRI+ziv-aflibersept	FOLFIRI rejimi Ziv-aflibersept, 4 mg/kg, IV, gün 1 2 haftada bir
FOLFIRI+ramusirumab	FOLFIRI rejimi Ramusirumab, 8 mg/kg, IV, gün 1 2 haftada bir
FOLFOXIRI	İrinotekan, 165 mg/m ² , IV, gün 1 Oksaliptin, 85 mg/m ² , IV, gün 1 Lökoverin, 400 mg/m ² , IV, gün 1 FU, 1600 mg/m ² /gün, 2 gün, IV sürekli infüzyon (toplam 3200 mg/m ² 48 saat) 2 haftada bir
FOLFOXIRI+bevasizumab	FOLFOXIRI rejimi Bevasizumab, 5 mg/kg, IV, gün 1 2 haftada bir

IROX	Oksaliptin, 85 mg/m ² , IV, gün 1 İrinotekan, 200 mg/m ² , IV, gün 1 3 haftada bir
Kapesitabin	Kapesitabin, 850-1250 mg/m ² , PO, 2x1, gün 1-14 3 haftada bir
Kapesitabin+bevasizumab	Kapesitabin, 850-1250 mg/m ² , PO, 2x1, gün 1-14 Bevasizumab, 7,5 mg/kg, IV , gün 1, 3 haftada bir
İrinotekan	İrinotekan, 125 mg/m ² , IV, gün 1., 8., 3 haftada bir veya İrinotekan, 180 mg/m ² , IV , gün 1, 2 haftada bir veya İrinotekan, 300-350 mg/m ² , IV, gün 1, 3 haftada bir
İrinotekan+setuksimab	İrinotekan rejimi Setuksimab, 400 mg/m ² , IV, 1 gün, → 250 mg/m ² , IV, haftada bir veya Setuksimab, 500 mg/m ² , IV, gün 1, 2 haftada bir
İrinotekan+setuksimab+ Vemurafenib	İrinotekan, 180 mg/m ² , IV , gün 1, 14 günde bir Setuksimab, 500 mg/m ² , IV, gün 1, 14 günde bir Vemurafenib, 960 mg, PO, 2x1

İrinotekan+panitumumab+ Vemurafenib	İrinotekan, 180 mg/m ² , IV , gün 1, 14 günde bir Panitumumab, 6 mg/kg, IV, gün 1, 2 haftada bir Vemurafenib, 960 mg, PO, 2x1
Setuksimab	Setuksimab, 400 mg/m ² , IV, 1 gün, → 250 mg/m ² , IV, haftada bir veya Setuksimab, 500 mg/m ² , IV, gün 1, 2 haftada bir
Panitumumab	Panitumumab, 6 mg/kg, IV, gün 1, 2 haftada bir
Regorafenib	Regorafenib, 160 mg, PO, gün 1-21 veya <u>1.siklus:</u> Regorafenib, 80 mg, gün 1-7, → 120 mg, gün 8-14, → 160 mg, gün 15-21 <u>devam eden sikluslar:</u> Regorafenib, 160 mg, PO, gün 1-21
Pembrolizumab	Pembrolizumab, 2 mg/kg, IV, gün 1, 3 haftada bir veya Pembrolizumab, 200 mg, IV, gün 1, 3 haftada bir
Nivolumab	Nivolumab, 3 mg/kg, IV, gün 1, 2 haftada bir veya Nivolumab, 240 mg, IV, gün 1, 2 haftada bir

2.2. Antimetabolitler: Kapesitabin

2.2.1. Tanım ve Tarihçe

Kapesitabin oral olarak kullanılan, tümörde aktive olan ve tümöre selektif sitotoksik ajan olarak tasarlanmış bir floropirimidin karbamat molekülüdür. İn vitro olarak non-sitotoksik olan kapesitabin molekülü, in vivo olarak sitotoksik molekül 5-FU'ya dönüşür (Daniele ve ark. 2013).

5-FU Urasil'in 1957 yılında sentezlenmiş, florlanmış analogudur. Baş ve boyun, göğüs, prostat, pankreas, karaciğer, genitoüriner ve gastrointestinal kanal karsinomları gibi çeşitli solid tümörler üzerinde etkili, antimetabolit grubuna ait antineoplastik ilaçtır. Radyoterapi ile kombine edildiğinde, tek başına radyoterapi uygulanmasına göre hayatta kalma oranını artırdığı görülmüştür (Koukourakis ve ark. 2008).

5-FU, öngörülemeyen gastrointestinal absorpsiyonu ve kısa eliminasyon yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) (10-20 dakika) sebebiyle IV bolus veya sürekli infüzyon şeklinde uygulanır (Daniele ve ark. 2013). Plazmadaki 5-FU konsantrasyonları, 5-FU'nun farmakokinetik özellikleri sebebiyle, doza bağlı olduğu kadar uygulama şekline de bağlıdır. Kolorektal kanserli hastalarda 5-28 günlük sürekli infüzyon uygulamasının bolus enjeksiyon ile uygulamaya göre cevap oranını %14'den %22'ye artırdığı gösterilmiştir (Piedbois ve ark. 1998). Kısa $t_{1/2}$ sebebiyle etkinliğini optimize etmek için, sürekli IV infüzyon şeklinde uygulamanın yanında diğer sitotoksik ajanlar ve lökoverin gibi biyokimyasal modülatörler ile kombinasyon halinde uygulanır. 5-FU tam olarak tümör selektif bir ajan değildir ve gastrointestinal sistem, santral sinir sistemi ve cilt üzerinde güçlü yan etkilere sahiptir (Shimma ve ark. 2000). 5-FU'nun sürekli infüzyon uygulaması IV uygulama cihazlarının enfeksiyon riski, hastane veya evde bakım masraflarının artırması, hastaya ağır bir yük oluşturması sebebiyle komplikedir. Bu sebeplerle oral uygulanabilen formları geliştirilmiştir (Anderson ve Lokich 1992; Daniele ve ark. 2013).

Oral olarak kullanılan kapesitabinin 5-FU'ya dönüşümünde rol alan CES, CDA ve TYMP enzimlerinin vücuttaki ve tümördeki lokalizasyonu, 5-FU'nun etkililik ve güvenilirlik profilinin geliştirilmesine olanak sağlanmıştır. Bu doğrultuda, oral yolla kullanıldıktan sonra bağırsakları doğrudan geçen ve karaciğerde bozulmaya uğrayan, tümöre selektif kapesitabin molekülü tasarlanmıştır (Miwa ve ark. 1998).

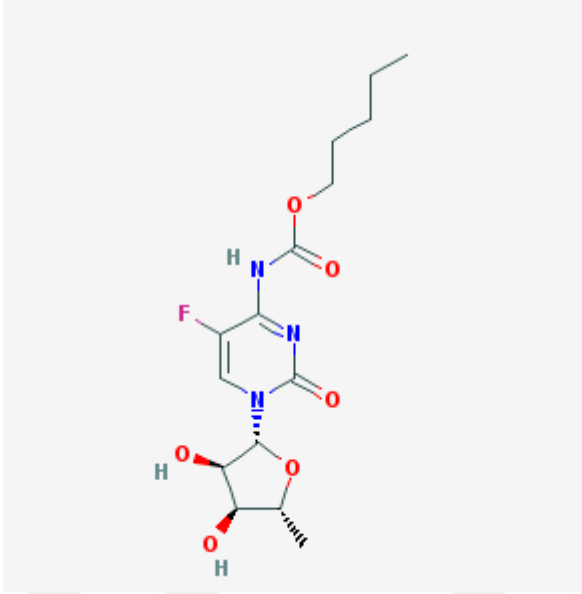
1998 yılında Amerika’da antrasiklin ve paklitaksel tedavisine dirençli meme kanserinin tedavisinde kapesitabin kullanımı onaylanmıştır. Daha sonra Avrupa’da metastatik meme kanserinde monoterapi şeklinde kullanımına onay verilmiştir. Dosetaksel monoterapisi, kapesitabin-dosetaksel kombinasyonu ile karşılaştırıldığında, kombinasyon tedavisi hayatta kalma açısından avantajlı olduğundan, 2001 yılında kapesitabin-dosetaksel kombinasyonu metastatik meme kanseri tedavisinde öncelikle Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından, daha sonra Avrupa’da onaylanmıştır (Gelmon ve ark. 2006). Trastuzumab ile tedavi sonrası progresyon görülen meme kanseri hastalarında lapatinib ile birlikte kullanımı onaylanmıştır (Saif ve Chu 2008).

2005 yılında FDA tarafından metastatik kolorektal kanserli hastalarda ilk sıra tedavide ve sadece floropirimidin tedavisinin tercih edildiği, erken evre opere edilmiş, 3. evre kolon kanserinde kapesitabin tek ajan olarak adjuvan tedavide onaylanmıştır. Oksaliplatin veya irinotekan ile kombinasyon halinde metastatik kolorektal kanserli hastalarda ve neoadjuvan tedavide radyoterapi ile birlikte lokal ileri rektum kanserinde kullanımı bulunmaktadır. Ek olarak, pankreas, gastroözofageal, over ve baş-boyun gibi birçok tümörün tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (Walko ve Lindley 2005; Saif ve Chu 2008).

2.2.2. Fiziksel ve Kimyasal Özellikler

Kapesitabinin kimyasal adı N⁴-pentiloksikarbonil-5’-deoksi-5-fluorositidin (pentil N-[1-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihidroksi-5-metiloksolan-2-yl]-5-fluoro-2-oksopirimidin-4-yl]karbamat)’dir. Kapalı kimyasal formülü C₁₅H₂₂FN₃O₆’dır. Molekül ağırlığı 359,354 g/mol olan beyaz-kirli beyaz arası kristal tozdur. Kapesitabinin kimyasal yapısı Şekil 2.1’de gösterilmektedir (National Center for Biotechnology Information 2018). Erime noktası 110-121 °C’dir ve suda çözünürlüğü 20 °C’de 26 mg/mL’dir (O’Neil 2006).

Kapesitabin molekülündeki karbamat grubu ile bağırsak enzimlerinden daha çok karaciğer enzimlerine spesifiktir. Bu durum bağırsakları bozulmadan geçtikten sonra karaciğerde biyotransformasyona uğramasını açıklamaktadır (Shimma ve ark. 2000).



Şekil 2-1: Kapesitabinin kimyasal yapısı National Center for Biotechnology Information (2018)'den değiştirilerek

2.2.3. Farmakodinamik Özellikler

Kapesitabin 5-FU'ya dönüşümüne kadar 3 temel metabolik dönüşümden geçmektedir. Önce hepatik CES ile 5'-DFCR'ye dönüşür. 5'-DFCR daha çok karaciğer ve tümörde yer alan CDA ile 5'-DFUR'ye dönüştürülür. 5-FU oluşumu temel olarak tümör bölgesinde TYMP ile meydana gelir (Thorn ve ark 2011; Daniele ve ark. 2013).

5-FU oluşumu temel olarak tümör bölgesinde TYMP ile katalizlenerek, tümör dışındaki dokular üzerinde sistemik 5-FU etkisi en aza indirir. Kapesitabin uygulanan kolorektal kanser hastalarına (n=8) dair veriler incelendiğinde 5-FU konsantrasyon oranı, sağlıklı komşu dokulara göre tümör dokusunda 3,2 kat fazla bulunmuştur (0,9 ile 8,0 aralığında). Tümörde 5-FU konsantrasyon oranı plazmaya göre 21,4 (3,9 ile 59,9 aralığında), sağlıklı dokularda plazmaya göre bu oran 8,9 bulunmuştur (3,0 ile 25,8 aralığında). TYMP aktivitesi, primer kolorektal tümörde sağlıklı bir komşu dokuya göre 4 kez daha büyük bulunmuştur (Reigner ve ark. 2001; Xeloda Roche 500 mg Film Kaplı Tablet Kısa Ürün Bilgisi).

Kapesitabin DNA sentezi, RNA translasyonu ve timidilat sentaz (TYMS) enziminin inhibisyonu üzerinden etki gösteren bir mekanizmaya sahiptir. TYMP, 5-FU'yu 5-fluorodeoksiuridin (5'-FUDR) molekülüne dönüştürür. Bu molekül TYMS ve tetrahidrofolata bağlanarak timidin molekülünün timin molekülüne dönüşümünü

engeller. Böylece DNA sentezini bloke ederek hücre ölümüne neden olur. 5-FU, DNA ve RNA fonksiyonlarını inhibe etmek üzere onlarla birleşir ve programlı hücre ölümünü aktive ederek kanser hücreleri üzerinde sitotoksik etki gösterir. Timidin kinazın enzimatik aktivitesi aracılığıyla 5'-FUDR, fluorodeoksiuridin monofosfat (FdUMP) ve fluorodeoksiuridin trifosfat (FdUTP) moleküllerine metabolize olur ve bu moleküller DNA yapımına katılarak hasara yol açar. FdUTP aynı zamanda mesajcı RNA (mRNA) yapımına katılarak mRNA translasyonun engellenmesine neden olur. FdUMP, TYMS enzimini inhibe ederek folat kofaktörü N⁵⁻¹⁰-metilentetrahidrofolat ile ternar kompleksi oluşturur; 5-fluorouridin trifosfat (FUTP) ile FdUTP, fonksiyonlarını engellemek üzere RNA ve DNA ile birleşir ve yapılarında bozulmaya sebep olur (Koukourakis ve ark. 2008; Matuo ve ark. 2009).

2.2.4. Farmakokinetik Özellikler

2.2.4.1. Absorpsiyon

Kapesitabin uygulanmasının ardından intestinal mukozadan hızlı ve yaygın şekilde emilir. Düşük toksisitedeki metabolitleri 5'-DFCR ve 5'-DFUR'ye dönüşüm başlar (Shindoh ve ark. 2011).

Besinler ile birlikte kullanıldığında kapesitabinin absorpsiyon hızı azalır ancak 5'-DFUR ve 5-FU'nun eğri altındaki alanına (EAA) etkisi oldukça düşüktür. Kapesitabin, tok karnına alındığında (1250 mg/m², 14. gün), 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU ve α -floro- β -alanin (FBAL) maksimum konsantrasyonlar (C_{maks}, mg/L), sırasıyla 4,47, 3,05, 12,1, 0,95 ve 5,46 olarak hesaplanmıştır. Maksimum konsantrasyona ulaşma zamanı sırayla (t_{maks}, saat) 1,50, 2,00, 2,00, 2,00 ve 3,34'dür. EAA_{0-sonsuz} değerleri (μ g.sa/ml) sırasıyla 7,75, 7,24, 24,6, 2,03 ve 36,3 olarak hesaplanmıştır (Xeloda Roche 500 mg Film Kaplı Tablet Kısa Ürün Bilgisi).

2.2.4.2. Dağılım

Kapesitabin, 5'-DFCR, 5'-DFUR ve 5-FU'nun sırasıyla %54, %10, %62 ve %10 oranlarında plazma proteinlerine bağlandıkları belirlenmiştir. Öncelikle bağlandığı protein albümindir (Reigner ve ark. 2001; Xeloda Roche 500 mg Film Kaplı Tablet Kısa Ürün Bilgisi).

2.2.4.3. Biyotransformasyon

Kapesitabin önce hepatik CES ile 5'-DFCR'ye dönüşür. 5'-DFCR daha çok karaciğer ve tümörde yer alan CDA ile 5'-DFUR'ye dönüştürülür. 5-FU oluşumu temel olarak tümör bölgesinde TYMP ile meydana gelir. Böylece tümör dışındaki dokular üzerinde sistemik 5-FU etkisi en aza indirir. Bir sonraki 5-FU enjeksiyonuna göre (600 mg/m² doz, IV bolus) 5-FU'nun plazmadaki EAA değeri, 6-22 defa daha düşük bulunmuştur. Kapesitabin metabolitlerinin sitotoksik etki göstermesi için dönüşüme uğraması gerekmektedir. Dönüşüm sonrası oluşan 5-FU ve 5-FU anabolitleri sitotoksik etkilidir. Dihidropirimidin dehidrojenaz (DPYD) 5-FU'yu katabolize eder ve inaktif metabolitleri olan dihidro-5-fluorourasil (FUH₂), 5-floro-üredopropiyonik asit (FUPA) ve FBAL meydana gelir. Antiproliferatif aktivite metabolitlerinde görülmemektedir. Bazı tümör hücrelerinde DPYD enziminin yüksek düzeyde ekspresyonu görülmüştür. Bu durum 5-FU hassasiyetini tümör hücreleri açısından olumsuz etkileyebilir (Daniele ve ark. 2013; Xeloda Roche 500 mg Film Kaplı Tablet Kısa Ürün Bilgisi).

5-FU ve oral 5-FU uygulamasının ardından, DPYD eksikliği ile ilişkili ciddi ve bazen yaşamı tehdit eden diyare, stomatit, mukozit, nörotoksisite ve ölüm rapor edilmiştir. DPYD eksikliğine bağlı olarak, karaciğerde metabolizmanın azalması toksisite ilişkili sebeplerdendir. DPYD enzimi ile ilişkili en sık görülen DPYD*2A, G>A polimorfizmidir (Saif ve ark. 2007; Ciccolini ve ark. 2010).

2.2.4.4. Eliminasyon

Kapesitabin, 5'-DFCR, 5'-DFUR, 5-FU ve FBAL için t_{1/2} (saat) sırasıyla 0,85, 1,11, 0,66, 0,76 ve 3,23 olarak hesaplanmıştır. Farmakokinetik değerlendirme 502 - 3514 mg/m²/gün doz aralığında yapılmıştır. Kapesitabin metabolitleri 5'-DFCR ve 5'-DFUR için 1. ve 14. günde hesaplanan parametreler birbirine yakın bulunmuştur. 14. gün EAA 5-FU için, %30-35 daha fazla görülmüş, ancak ilerleyen günlerde (22. gün) artış görülmemiştir. Kapesitabin ve metabolitlerinin farmakokinetik parametreleri, terapötik dozlarda uygulanan doz ile doğru orantılıdır (5-FU dışında). Kapesitabin metabolitleri öncelikle idrar yoluyla eliminasyona uğrarlar ve yüksek oranda (%95,5) idrarda bulunurlar. Feçes yoluyla eliminasyon düşük düzeydedir (%2,6). FBAL eliminasyonu idrar yoluyla olan ana metabolit olarak, alınan dozun büyük bölümünü oluşturur (%57). Bu oran 5'-DFUR için %11 ve 5'-DFCR için %7'dir. Kapesitabin %2,9 ve 5-FU %0,54

olmak üzere idrarda çok düşük oranda bulunur (Judson ve ark. 1999; Xeloda Roche 500 mg Film Kaplı Tablet Kısa Ürün Bilgisi).

2.2.5. Endikasyon

- Lokal olarak ilerlemiş veya metastatik meme kanseri görülen hastaların tedavisinde, başarısız olan antrasiklin içeren tedaviden sonra veya antrasiklin tedavisinin kontrendike olduğu hastalarda kombinasyon şeklinde taksanlar ile; taksan ve antrasiklin tedavisi uygulanmış hastalarda monoterapi şeklinde,
- Erken evre opere edilmiş evre III, lenf nodu metastazı bulunan kolon kanserli hastaların adjuvan tedavisinde oksaliplatinle kombine olarak,
- Metastatik kolorektal kanser görülen hastaların tedavisinde,
- Metastatik veya operasyonun mümkün olmadığı (inoperabl) mide adeno kanseri görülen hastalarda sisplatin ile kombinasyon şeklinde endikedir (Xeloda Roche 500 mg Film Kaplı Tablet Kısa Ürün Bilgisi).

2.2.6. Kontrendikasyon

- Kapesitabin aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Fluorourasil aşırı duyarlılığı olan veya floropirimidin tedavisine karşı şiddetli ve beklenmeyen reaksiyon öyküsü olan hastalarda,
- DPYD enzim eksikliği olan hastalarda,
- Gebelik ve laktasyonda, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda,
- Şiddetli lökopeni, nötropeni veya trombositopeni görülen hastalarda,
- Sorivudin veya kimyasal olarak ilişkili olan analogları ile eş zamanlı olarak,
- Kreatinin klerensi 30 mL/dk'nın altında olan şiddetli böbrek yetmezliği durumunda kontrendikedir (Xeloda Roche 500 mg Film Kaplı Tablet Kısa Ürün Bilgisi).

2.2.7. Yan Etkiler

Tedavi rejiminde sıkça yer alan floropirimidinlerden kaynaklanan advers ilaç reaksiyonları ciddi sorunlar yaratabilmektedir. Tedavinin kesilerek iyileşme ihtimalinin azalmasına ve tedavide gecikme sebebiyle etkinliğin azalmasına neden olabilmektedir.

Tedavi rejimine bağı olarak hastaların %10-30 grade 3-4 seviyesinde toksisite görölmektedir (Cortejoso ve ark. 2014; Falvella ve ark. 2015).

Kapesitabinin etkililik açısından 5-FU ile benzer olduğı düşünölse de yan etkiler açısından çeşitlilik göstermektedir. Her iki ilaç da gastrointestinal advers etkilere sebep olurken, karşılaştırmalı tedavi grupları arasında bulantı görölme insidansı açısından farklılık görölmemiştir (Petrelli ve ark. 2012). Kapesitabin ile stomatit insidansı önemli ölçüde daha düşükken, özellikle irinotekan ile kombinasyon durumunda olmak üzere diyarede artış görölmektedir (Iacovelli ve ark. 2014). 5-FU ile kapesitabin karşılaştırıldığında kapesitabin kullanımında nötropeni daha düşük oranda görölürken el-ayak sendromu daha sık görölmektedir (Petrelli ve ark. 2012). Kardiyotoksisite açısından her iki ilaç da düşük prevalansa sahiptir (Polk ve ark. 2013).

Kapesitabine bağı advers etkilerin insidansı ve şiddeti dozlama planı, uygulama süresi, önceki tedaviler ve kombinasyon tedavisinde örtüşen yan etkiler gibi tedavi ile ilişkili faktörlere bağı olabilir. Tolere edilebilirliği artırmak için sıklıkla doz azaltılması gerekmektedir (Naughton 2010; Sun 2010).

Kapesitabine bağı advers etkiler ile ilişkili diğerk faktörler arasında DPYD enzim aktivitesi, renal disfonksiyon, cinsiyet, yaş, vücut ağırlığı, ırk ve ilaç-ilac etkileşimleri yer almaktadır (Midgley ve Kerr 2009; Sun 2010; Meulendijks ve ark. 2016). DPYD enzimi 5-FU'nun FUH_2 'ye dönüşümü için gereklidir. DPYD enziminin yokluğu veya aktivitesinin düşük olması durumunun %3-5 oranında görölebileceğı tahmin edilmektedir ve bunun 5-FU ve kapesitabine bağı advers etkilere sebep olabileceğı düşünölmektedir (Amstutz ve ark 2011). Diğerk bir faktör olan böbrek fonksiyonundaki değışiklik sonucu, kreatinin klirensindeki %50 azalma toksik katabolit FBAL'nin atılmasında %50 azalmaya sebep olabilmektedir (Midgley ve Kerr 2009). Analizle FBAL'nin EAA değeri ile grade 3 diyarenin görölme sıklığı arasında pozitif bir korelasyon göstermiştir (Gieschke ve ark. 2003). Cinsiyet açısından değeriendirildiğinde, FBAL klirensinin kadınlarda daha az olduğı bilinmektedir. Yaş ile ilişkisi, yaşlılarda renal fonksiyonun fizyolojik olarak azalmasına bağı FBAL konsantrasyonun artması ile açıklanabilir (Midgley ve Kerr 2009; Sun 2010). Vücut ağırlığı açısından, vücut yüzey alanının artmasına bağı olarak dağılım hacminin artması ve FBAL klirensinin azalması ile ilişkili olduğı söylenebilir. (Midgley ve Kerr 2009).

Doz kısıtlayıcı toksisiteler karın ağrısı, mide bulantısı, diyare, stomatit ve el-ayak sendromunu (palmar-plantar eritrodisestezi sendromu, el-ayak deri reaksiyonları) içerir. Diyare, stomatit, nötropeni ve nörotoksosite gibi 5-FU kullanımı ile ortaya çıkan şiddetli toksisiteler nadiren DPYD aktivitesinin eksikliği ile ilişkilendirilmiştir. DPYD düzeylerinin azalması ile artan 5-FU'nun toksik etkileri arasındaki ilişki göz ardı edilemez (Xeloda Roche 500 mg Film Kaplı Tablet Kısa Ürün Bilgisi).

Kapesitabin diyareye yol açabilir ve diyare şiddetli olabilir. Şiddetli diyarenin görüldüğü vakalarda hastalar dikkatle takip edilmeli ve ihtiyaç halinde sıvı ve elektrolit replasmanı tedavisi uygulanmalıdır. Loperamid gibi standart diyare önleyici tedavilere mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır. Kanada Ulusal Kanser Enstitüsü Klinik Çalışma Grubu'na (KUKE KÇG) göre evre 2 diyare, dışkının günde 4-6 kez yapılması veya gece artması; evre 3 diyare, dışkının günde 7-9 kez yapılması veya gece artması veya dışkının emilememesi ve tutulamaması; evre 4 diyare, dışkının günde 10 kez veya daha fazla yapılması veya parlak kanlı olması veya parenteral sıvı ve elektrolit replasmanı tedavisi desteğine ihtiyaç duyulmasıdır. İhtiyaç halinde doz modifikasyonu düşünülmelidir (Xeloda Roche 500 mg Film Kaplı Tablet Kısa Ürün Bilgisi).

Bulantı, kusma, diyare, anoreksi, asteni görülen hastalar çabuk dehidrate olabilirler. Dehidratasyon en kısa sürede önlenmeli ya da tedavi edilmelidir. Evre 2 ya da üzeri dehidratasyon meydana geldiğinde, kapesitabin tedavisi durdurulmalı ve dehidratasyon tedavi edilmelidir. Kontrol altına alınmadan tedaviye yeniden başlanmamalıdır. İhtiyaç halinde doz modifikasyonu yapılmalıdır (Xeloda Roche 500 mg Film Kaplı Tablet Kısa Ürün Bilgisi).

El-ayak sendromu (kemoterapiyle ortaya çıkan akral eritem veya palmar-plantar eritrodisestezi) ortaya çıkabilir. Kapesitabin monoterapisi gören metastazın bulunduğu hastalarda, ortaya çıkmasına kadar geçen ortalama süre 79 gün (11-360 gün) ve reaksiyon şiddeti evre 1-3 olarak görülmüştür. El-ayak sendromu evre 1, el ve/veya ayaklarda dezerestezi/parestezi, uyuşma, karıncalanma, eritem ya da ağrısız şişmeler ve/veya normal aktiviteyi etkilemeyen rahatsızlık hissidir. Evre 2, el ve/veya ayaklarda şişmeler ve ağrılı eritem ve/veya hastanın normal aktivitelerini etkileyen rahatsızlık hissidir. Evre 3, el ve/veya ayaklarda nemli deskuamasyon, bül oluşumu, şiddetli ağrı ve ülserasyon ya da hastanın çalışamamasına veya normal aktivitelerini yerine getirememesine neden olan şiddetli rahatsızlık hissidir. Evre 2 ya da evre 3 durumunda kapesitabin tedavisine ara

verilmelidir (iyileşme ya da evre 1'e gerileme görülene kadar) (Xeloda Roche 500 mg Film Kaplı Tablet Kısa Ürün Bilgisi).

Kardiyotoksisite profili açısından değerlendirildiğinde, elektrokardiyografik değişiklikler, anjina, disritmi, kardiyojenik şok, miyokard infarktüsü ve ani ölüm görülebilir. Kapestabin tedavisi sırasında kalp durması, kalp yetmezliği, miyokard infarktüsü, anjina pectoris, kardiyak aritmi rapor edilmiştir (Xeloda Roche 500 mg Film Kaplı Tablet Kısa Ürün Bilgisi).

2.2.8. Doz ve Veriliş Yolu

Kolon, kolorektal ve meme kanserinde monoterapi: Önerilen doz günde iki kez (sabah ve akşam), 2 hafta süreyle uygulanan 1250 mg/m^2 'dir (günlük toplam doz 2500 mg/m^2). İlaç tedavisinin ardından 7 günlük dinlenme dönemine girilir (Xeloda Roche 500 mg Film Kaplı Tablet Kısa Ürün Bilgisi).

Meme kanserinde kombinasyon tedavisi: Önerilen doz günde iki kez, 2 hafta süreyle 1250 mg/m^2 'dir. İlaç tedavisinin ardından 7 günlük dinlenme dönemine girilir. Doseksel üç haftada bir, 1 saatlik IV infüzyon halinde 75 mg/m^2 uygulanır (Xeloda Roche 500 mg Film Kaplı Tablet Kısa Ürün Bilgisi).

Kolon, kolorektal ve mide kanserinde kombinasyon tedavisi: Önerilen doz günde iki kez, 2 hafta süreyle $800\text{-}1000 \text{ mg/m}^2$ 'dir. İlaç tedavisinin ardından 7 günlük dinlenme dönemine girilir veya devamlı uygulanacaksa günde iki kere 625 mg/m^2 kullanılır (Xeloda Roche 500 mg Film Kaplı Tablet Kısa Ürün Bilgisi).

2.3. Farmakogenetik

Etkisizlik, advers reaksiyonlar gibi ilaç tedavisine verilen farklı cevaplar ve tedaviye uyum, ilaç tedavisinin bireyselleştirilmesini gerektiren ana faktörler arasındadır. İlaç tedavisine karşı oluşan cevapta görülen bireysel farklılıkların, genetik sebeplere bağlı olabileceğinin gösterilmesi antikanser tedavi alanında farmakogenetiğin avantajlarını açığa çıkarmaktadır (Weng ve ark. 2013).

Farmakogenetik, kanser tedavisinde uygun ilacın seçilmesi ve dozajın belirlenmesinde önemli bir faktördür. Farmakogenetik çalışmalar, genetik varyasyonlar ile ilacın etkililik ve toksisitesi arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (McLeod ve Yu 2003). Antikanser ilaçların etkililik ve toksisitesinin bireyler arasında farklılık göstermesi, hasta ile ilişkili genetik ve genetik olmayan faktörler ve tümörün yapısından

kaynaklanabilmektedir. Sitotoksik ajanların hedeflediği veya metabolizmasında rol oynayan enzimlerde genetik polimorfizmin görülebileceği ve etkililik ve toksisitedeki farklılıkların polimorfizme bağlı olabileceği gösterilmiştir (Ribelles ve ark. 2008). İlacın metabolizmasında yer alan enzimlerde görülen polimorfizmin önceden belirlenmesinin, kemoterapötik ilaç dozunun bireysel olarak ayarlanmasında bir strateji oluşturması beklenmektedir. (Ichikawa ve ark. 2003).

Genlerin bir ya da iki allelinde görülen bir değişikliğin polimorfizm olarak tanımlanabilmesi için araştırıldığı popülasyondaki bireylerin en az %1’inde bulunması gerekmektedir. Genomda tek nükleotid değişikliği sonucu meydana gelen DNA dizi değişimi tek nükleotid polimorfizmi (SNP, single nucleotide polymorphism) olarak adlandırılmaktadır.

Kapesitabinin 5-FU’ya dönüşürken enzim reaksiyon zincirinden geçmektedir. Bu süreçte CES, CDA, TYMP enzimlerine ihtiyaç vardır (Thorn ve ark 2011; Daniele ve ark. 2013).

Serin esterazlardan olan insan karboksiesteraz enzimleri, ester, tiyoester ve amid bağları içeren çeşitli yabancı ve endojen bileşikleri hidroliz etmektedir. Eroin, kokain, salisilatlar, steroidler, antikanser ilaçlar gibi bazı ilaçlar karboksiesterazların substratıdır. İnsan karaciğerinde iki ana izoform olan CES1 ve CES2 bulunmaktadır. CES1’den farklı olarak CES2 bağırsak, kolon, kalp, böbrek ve karaciğer üzerinde kısıtlı doku spesifik etki göstermektedir. CES1 enziminin daha çok karaciğerde, CES2’nin ise daha çok bağırsaklarda eksprese olduğu bilinmektedir. CES1 geni kromozom 16’da 16q13–q22.1 bölgesinde bulunmakta ve 14 eksondan oluşmaktadır. CES2 geni de aynı bölge olan 16q13–q22.1 bulunmakta ve 12 eksondan oluşmaktadır. Karboksiesterazların gen dizimindeki değişiklikler ilaçların inaktivasyonu ve ön ilaçların aktivasyonunda değişikliğe ve beraberinde advers ilaç reaksiyonları, ilaç duyarlılığın artması veya direncin gelişmesine sebep olabilmektedir. DNA seviyesindeki varyasyonların %90’dan fazlası tek nükleotid polimorfizmidir (SNP) (Langmann ve ark. 1997; Kim ve ark. 2003; Marsha ve ark. 2004).

2.3.1. CES1 ve CES2 Polimorfizmleri ile Kapesitabin Arasındaki İlişkinin Gösterildiği Farmakogenetik Çalışmalar

Bugüne kadar bir grup araştırmacı, kapesitabinin aktivasyonunda rol alan enzimlerde görülen SNP ile kapesitabinin etkisi arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir.

Ribelles ve ark. tarafından yürütülen, 76 (%56) ilerlemiş meme ve 60 (%44) kolorektal kanser hastası toplam 136 kişinin katıldığı çalışmada, dört enzim (CES2, CDA, DPYD ve TYMS) on dört farklı SNP açısından analiz edilmiştir. CES2 geninde görülen en az iki polimorfizm, kapesitabin toksisitesi ve etkililiği ile ilişkili bulunmuştur. CES2 5' UTR -823C>G (rs11075646) ile ilişkili olarak kapesitabinin etkililiği raporlanmıştır. CES2 5' UTR -823 G-aleli taşıyanlar taşımayanlara göre tedaviye daha yüksek oranda cevap vermiş (sırasıyla %59 ve %32, $p = 0.015$) ve daha uzun tümör progresyon süresi (sırasıyla 8,7 ve 5,3 ay, $p = 0,014$) göstermiştir. CDA 943insC (rs3215400) polimorfizmi el-ayak sendromu (3. derece) ($p=0,07$); CES2 Exon3 6046 G/A (rs8192924) polimorfizmi diyare (3-4.derece) ($p=0,09$) görülme sıklığı ile ilişkili olduğu halde istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (Ribelles ve ark. 2008).

Caronia ve ark. tarafından yürütülen, %72 meme ve %28 kolorektal kanser hastası toplam 130 kişinin katıldığı çalışmada, beş enzim (CDA, DPYD, CES2, TYMP, TYMS) toplam on üç farklı SNP açısından analiz edilmiştir. CDA geni beş farklı ana varyant açısından değerlendirilmiş ve CDA 943insC (rs3215400) görülen bir polimorfizm el-ayak sendromu ile en fazla ilişkili bulunmuştur [göreceli olasılık oranı (OR)=0,51, $p=0,028$]. Caronia ve ark.'dan önce Ribelles ve ark. tarafından da CDA geni rs3215400 polimorfizmi açısından analiz edilmiştir, ancak muhtemelen örnek sayısının az olması sebebiyle el-ayak sendromu ile ilgili önemli bir ilişki bulunamamıştır (Caronia ve ark. 2011).

Martin ve ark. tarafından yürütülen, 195 meme kanseri hastasının katıldığı çalışmada, CES2, CDA ve TYMP enzimlerinde görülen polimorfizmler değerlendirilmiştir. CES2 enziminde görülen bir polimorfizm (rs11075646) el-ayak sendromu görülme sıklığında artış ile ilişkili bulunmuştur. CDA enziminde görülen bir polimorfizm (rs2072671) ile; TYMP enziminde görülen iki polimorfizm (rs11479 ve rs470119) sağ kalım ile ilişkili bulunmuştur (Martin ve ark. 2015).

García-González ve ark. tarafından yürütülen, 239 kolorektal kanser hastasının katıldığı çalışmada beş enzim [CDA, P-glikoprotein (ABCB1), Enolase superfamily member 1 (ENOSF1), TYMS ve metilenetetrahidrofolat reduktaz (MTHFR)] on farklı SNP açısından analiz edilmiştir. CDA 79A>C (rs2072671) genel toksisite (3.derece veya daha yüksek dereceye sahip herhangi bir advers etki) ile ilişkili bulunmuştur

(OR=1,84, p=0,029). Bu SNP ile ilişkili el-ayak sendromu gözlemlenmiş, ancak istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (García-González ve ark. 2015).

Hamzic ve ark. tarafından yürütülen, kapesitabin tedavisi alan 144 hastanın katıldığı çalışmada CES1 ve CDA enzimlerinde görülen polimorfizmler analiz edilmiştir. CES1 c.690+129delC (rs3217164) ve c.1165-41C>T (rs2244614) genel kapesitabin toksitesi ile ilişkili bulunmuştur. CES1 enziminde görülen polimorfizm ve kapesitabine bağlı genel toksisite ilişkisinin ilk defa bu çalışma ile gösterildiği belirtilmiştir. CDA enziminde görülen ve daha önce raporlanmış c.1-451C>T (rs532545) (OR=4,29, p=0,017), c.1-92A>G (rs602950) (OR=4,40, p=0,015) polimorfizmin kapesitabine bağlı diyare ile ilişkili olduğu yeniden gösterilmiş; c.266+242A>G (rs10916825) (OR=3,33, p=0,015) diyare ve (OR=2,00, p=0,048) genel kapesitabin toksisitesi; c.1-1172G>A (rs6690069) (OR=3,50, p=0,030) el-ayak sendromu görülme sıklığında artış ile ilişkili bulunmuştur (Hamzic ve ark 2017).

Pellicer ve ark. tarafından yürütülen, 301 kolorektal kanser hastasının katıldığı çalışmada sekiz enzim [CDA, DPYD, ENOSF1, CES1, TYMS, solute carrier family 22 member 7 (SLC22A7), TYMP, ve uridin monofosfat sentetaz (UMPS)] yirmi üç farklı SNP açısından analiz edilmiştir. On farklı SNP kapesitabin ile ilişkili ciddi advers etkiler ile ilişkili bulunmuştur (p<0,05): CDA rs1048977, rs12726436, rs2072671; DPYD rs12119882; TYMS rs2853741; TYMS/ENOSF1 rs699517; SLC22A7 rs2270860 ve rs4149178; UMPS rs2279199 ve rs4678145. rs2072671 dışındaki dokuz SNP ile kapesitabin toksisitesinin ilişkisi daha önce belirlenmemiş, bu çalışma ile tespit edilmiştir. CDA rs2072671 genel toksisite (OR=0,500 p=0,007) ve el-ayak sendromu (OR=0,275 p=0,008) ile ilişkili bulunmuştur (OR 0,500 p=0,007) (Pellicer ve ark. 2017).

2.3.2. CES1 Polimorfizmleri ile Diğer İlaçlar Arasındaki İlişkinin Gösterildiği Farmakogenetik Çalışmalar

Aktivasyonunda CES1 enziminin rol aldığı kapesitabin dışındaki farklı ilaçların etkisinin, enzimde görülen polimorfizmin ile ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalar da yürütülmüştür.

Dabigatran: CES1 enzimi dabigatran eteksilat molekülünün metabolizmasında rol alarak aktif dabigatran molekülünün oluşumunu sağlamaktadır. Paré ve ark. tarafından yürütülen, uzun dönem antikoagülan tedavi alan 2944 hastanın katıldığı randomize çalışmada CES1 enzimi SNP açısından analiz edilmiştir. rs2244613 polimorfizmi daha

az aktif dabigatran konsantrasyonu ve buna bağı olarak düşük kanama riski ile; rs8192935 polimorfizmi ise dabigatran pik plazma konsantrasyonunun azalması ile ilişkilendirilmiştir (Paré ve ark. 2013).

Klopidogrel: CES1 enzimi klopidogrelin inaktif karboksilik asit metabolitlerine dönüşümünde rol oynamaktadır. Lewis ve ark. tarafından yürütülen, klopidogrel tedavisi alan 350 koroner arter hastasının katıldığı çalışmada CES1 G143E (rs71647871) polimorfizmi klopidogrelin aktif metabolitlerine maruziyette artış ve antiplatelet etki ile ilişkilendirilmiştir (Lewis ve ark. 2013). Zhao ve ark. tarafından yürütülen, antiplatelet tedavisi alan 377 serebral intrakranial veya ekstrakranial stenoz hastasının katıldığı çalışmada CES1 enzimi SNP açısından analiz edilmiştir. rs8192950 polimorfizmi klopidogrel tedavisi altında iskemik olayların tekrarının azalması ve klopidogrelin etkililiği ile ilişkilendirilmiştir (Zhao ve ark. 2016). Xiao ve ark. tarafından yürütülen, klopidogrel tedavisi alan 851 akut koroner sendrom hastasının katıldığı bir diğer çalışmada rs2307240, C>T polimorfizmi klopidogrelin etkililiği ve hastalar arasında tedaviye verilen farklı cevaplar ile ilişkilendirilmiştir (Xiao ve ark. 2017).

Oseltamivir: Antiviral ajan oseltamivir molekülünün aktif molekül oseltamivir karboksilata dönüşümünde CES1 enzimi rol oynamaktadır. Tarkiainen ve ark. tarafından yürütülen, 860 sağlıklı gönüllünün katıldığı çalışmada CES1 c.428G>A (rs121912777) polimorfizmi aktif oseltamivir karboksilat molekülünün azalması ile ilişkilendirilmiştir (Tarkiainen ve ark. 2012). Oh ve ark. tarafından yürütülen 20 sağlıklı gönüllünün katıldığı bir diğer çalışmada CES1 c.662A>G polimorfizmi CES1 enzim aktivitesinin azalması ile ilişkilendirilmiştir (Oh ve ark. 2017).

Metilfenidat: Psikostimülan ajan metilfenidat molekülü CES1 enzimi aracılığıyla biyotransformasyona uğrayarak, ana metabolit olan ester grubu uzaklaştırılmış ritalinik asit molekülüne dönüşmektedir. Nemoda ve ark. tarafından yürütülen, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan ve metilfenidat tedavisi alan 122 hastanın katıldığı çalışmada rs71647871 polimorfizmi CES1 enzim aktivitesinin azalması ile ilişkilendirilmiştir (Nemoda ve ark. 2009). Zhu ve ark. tarafından yürütülen bir diğer çalışmada rs71647871 ve rs71647872 polimorfizmleri CES1 enzim aktivitesinin azalması ile ilişkilendirilmiştir (Zhu ve ark. 2008)

İmidapril, Enalapril, Kinapril, Trandolapril: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri aktif moleküllerine dönüşürken CES1 enzimi rol oynamaktadır. Geshi ve ark.

tarafından yürütülen 105 hipertansif hastanın katıldığı çalışmada, 8 hafta süren imidapril tedavisinden sonra yapılan değerlendirme sonucuna göre, tedaviye verilen cevap CES1 816A>C (rs3785161) polimorfizmi ile ilişkilendirilmiştir (Geshi ve ark. 2005).

Tarkiainen ve ark. tarafından yürütülen 1109 sağlıklı gönüllünün katıldığı çalışmada CES1 c.428G>A (rs71647871) polimorfizminin enalaprilin hidrolizini azaltarak aktif molekülün konsantrasyonunu azalttığı, ancak kinapril açısından bir farklılık yaratmadığı gözlemlenmiştir (Tarkiainen ve ark. 2015).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü trandolapril CES1 enzimi ile aktif trandolaprilat molekülüne dönüşmektedir. Zhu ve ark. tarafından yürütülen 100 kişinin katıldığı çalışmada CES1 816A>C (rs3785161) polimorfizminin trandolapril tedavisine verilen yanıt üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı gözlemlenmiştir (Zhu ve ark 2016). Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda görülen çelişkiler daha fazla çalışma yapılmasını gerektirmektedir.

Farmakogenetik çalışmalar klinikte uygulama alanlarına sahiptir. Hastalık riskinin belirlenmesi, uygun ilaç seçimi, ilaç dozunun ayarlanması gibi durumlar için FDA tarafından önerilen farmakogenetik testler bulunmaktadır. Onaylanmış antikanser ilaçların bazılarının ürün bilgileri bölümünde, ilgili polimorfizm ile ilişkili olabilecek varyasyon veya mutasyon tespitine yönelik biyobelirteç hakkında bilgilerin ve önerilerin yer aldığı bilinmektedir (FDA 2018; Weng ve ark 2013).

İrinotekan için klinikte kullanılan biyobelirteç UDP-glukuronozil transferaz 1A1 (UGT1A1) enzimidir. İrinotekanın aktif metabolit SN-38'e dönüştükten sonra, SN-38 ağırlıklı olarak UGT1A1 enzimi aracılığı ile konjugasyona uğrar. UGT1A1*28 polimorfizmi gibi daha düşük enzim aktivitesine neden olan genetik polimorfizme sahip hastalarda UGT1A1 aktivitesi daha düşüktür. Polimorfizm ile tedavinin ardından görülen nötropeni arasında ilişki olduğu görülmüştür (Crona ve ark. 2016; Camptosar (Irinotecan) Injection, intravenous infusion 1996).

5-FU, kapesitabin gibi floropirimidin türevi ilaçlar için klinikte kullanımı önerilen biyobelirteç DPYD genidir. 5-FU'nun metabolizmasında önemli bir yere sahip olan DPYD enziminde meydana gelen polimorfizm nedeniyle enzim aktivitesinde azalma meydana gelir. Bunun sonucunda azalan 5-FU metabolizması, ilaç tedavisi sırasında görülen toksisite ile ilişkilendirilmektedir. DPYD enzim aktivitesi testinin floropirimidin tedavisine başlamadan önce yapılması önerilmektedir. DPYD enzim eksikliği olduğu

bilinen hastalarda bu grup ilaçlar kontrendikedir (Ciccolini ve ark. 2010; 5-Fluorouracil Ebewe 500 mg/10 ml Enjektabl Çözelti İçeren Flakon Kısa Ürün Bilgisi).

Tamoksifen tedavisinde, meme kanserinde hastalığın seyri ve tedavinin belirlenmesinde belirteç olan östrojen reseptörü (ER), biyobelirteç olarak kullanılmaktadır. Tamoksifen antiöstrojen tedavisi ER (+) hastalarda olumlu sonuçlar vermektedir. Aynı zamanda tamoksifen metabolizmasında etkin olan Sitokrom P450 2D6 (CYP2D6) enziminin polimorfizm durumu tamoksifen tedavisine verilen cevap ile ilişkilendirilmektedir. Tamoksifen etkisinin, CYP2D6 homozigot alleleline sahip hastalarda daha az olacağı gösterilmiştir (Nolvadex 20 mg Film Tablet Kısa Ürün Bilgisi).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Klinik Çalışma

3.1.1. Çalışma Protokolü

Çalışma kriterlerine uyan gönüllü onam formunu imzalamış olan hastalara Acıbadem Maslak Hastanesi Onkoloji Kliniği tarafından rutin tedavi planı uygulanmıştır. Rutin tedavi kapsamında, hastalara 1000-1250 mg/m² dozda oral kapesitabin tok karnına günde iki kez 14 gün boyunca uygulanmıştır. Tedavi siklusu her 3 haftada bir tekrarlanmıştır (14 gün tedavi, 7 gün ara) ve toplamda 6 siklus olarak planlanmıştır. Hastalardan genetik polimorfizm tayini ve kapesitabinin farmakokinetik analizi için, sadece bir kez birinci siklusun ilk günü rutin tetkikler için, kola takılan katater aracılığı ile kan alınmıştır. Kan alım zamanları ve miktarı; genetik analiz için, hasta ilacı almadan hemen önce 10 ml ve farmakokinetik analiz için, ilacın alımını takip eden 0,5, 1, 2, 3 ve 4. saatlerde 3 ml olarak belirlenmiştir. Farmakokinetik çalışma için içinde tetrahidrouridin olan tüplere alınan kanlar 3000 rpm de 10 dakika boyunca santrifüj edilmiş ve ayrılan plazmalar analiz edilene kadar -80 °C’de saklanmıştır.

Çalışmaya, Acıbadem Üniversitesi ve Acıbadem Sağlık Kuruluşları Tıbbi Araştırma Etik Kurulu’nun (ATADEK) 20.08.2015 tarihli ve 2015/9 sayılı Etik Kurul kararının alınmasından sonra başlanmıştır.

3.1.2. Gönüllülerin Araştırmaya Alınma Kriterleri

- Histopatolojik olarak meme veya kolon adenokarsinom tanısı almış,
- Neoadjuvan ve/veya adjuvan tedavi sonrası 6 aydan fazla süre geçmiş,
- 18 yaşından büyük,
- Performans durumu Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) değerlendirme cetveline göre 0-2 olan,

ECOG performans skalası 0'dan 5'e kadar puan verir. 0 çok iyi sağlık durumunu, 5 ise ölümü ifade eder. Statü 0 asemptomatik, statü 1 semptomatik fakat tamamen ayakta, statü 2 semptomatik %50'den daha az yatakta, statü 3 semptomatik %50'den daha fazla yatakta, statü 4 yatalak, statü 5 ölüm olarak tanımlanmıştır.

- Hikayesinde ağır kardiyak sorunu olmayan (koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, aritmi gibi), böbrek, karaciğer ve kemik iliği fonksiyonları normal,
- Bilgilendirme ve onay formunu imzalamış olgular çalışmaya dahil edilmiştir.

3.1.3. Gönüllülerin Araştırmadan Dışlanma Kriterleri

- Gebe veya emziren kadın,
- Üreme çağında olup uygun bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmayı kabul etmeyen,
- Aktif gastrointestinal malabsorbsiyon hastalığı ve/veya enteral beslenmesi (jejunostomi) olan,
- Daha önce adjuvan veya neoadjuvan tedavi almış ve Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 (National Cancer Institute, USA, 2010) kriterlerine göre 2. derecenin üstünde toksisite yaşamış olan,
- Karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan,
- Hematolojik bozukluğu olan,
- Bilinen DPYD eksikliği olan,
- Bilinen veya semptom veren beyin metastazı olan,
- Sistemik ciddi bir hastalığı (kontROLSÜZ diabet, konjestif kalp yetersizliği vs) olan,
- CYP2C9 enzim sistemi ile metabolize ilaçları kullanan (varfarin, fenitoin vb.),
- 4 haftadan daha yakın bir süre içinde major bir cerrahi girişimde bulunulmuş olan,
- 4 haftadan daha yakın bir süre içinde radyoterapi uygulanmış olan,
- Kapesitabin ve 5-FU'ya karşı bilinen alerjik reaksiyonu olan olgular çalışmaya alınmamıştır.

3.1.4. Yan Etkilerin Değerlendirilmesi

Çalışma için yan etkilerin değerlendirilmesi, kapesitabin kullanımını takiben ilk siklusun sonunda yapılan fizik muayene ve hasta öyküsü yardımıyla klinisyen tarafından yapılmıştır. Doz kısıtlayıcı yan etkiler olan karın ağrısı, mide bulantısı, diyare, stomatit ve el-ayak sendromu derecelerinin değerlendirilmesi CTCAE Version 4.0'e göre yapılmış ve gerekli görüldüğünde uygulanan dozlar modifiye edilmiştir.

3.2. Farmakokinetik Çalışma

3.2.1. Analitik Tayin Metodu

Farkouh ve ark. tarafından kullanılan Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (HPLC) metodu temel alınarak kapesitabinin plazmadan tayini gerçekleştirilmiştir (Farkouh ve ark. 2010). Plazmadan kapesitabinin tayini için esas alınan kromatografik şartlar Tablo 3.1'de gösterilmiştir.

Tablo 3-1: Plazmadan kapesitabin tayinine dair kromatografik şartlar

Kolon	Phenomenex® 250 mm x 4 mm (5 µm) C ₁₈ ters faz kolon
Ön kolon	Phenomenex® 2,1 x 3,9 mm C ₁₈ ters faz ön kolon
Mobil faz	Metanol : su = 50:50 (v:v)
Akış hızı	0,6 ml/dak
Kolon sıcaklığı	36 °C
Enjeksiyon hacmi	30 µl
Dedektör	2487 çift dalga boylu UV/VIS dedektör
Dalga boyu	305 nm
Alıkonma zamanı	13-14 dakika
Ekstraksiyon	SPE kolon (Oasis® 1 cc/30 mg; Waters)

3.2.2. Mobil Fazın Hazırlanışı

Mobil fazın elde edilebilmesi için, metanol (500 ml) distile su ile 1 L'lik balon jodede hacmine tamamlanmıştır. Mobil faz elde edildikten sonra ultrasonik banyoda 30 dakika boyunca degaze edilmiştir.

3.2.3. Ekstraksiyonu

Plazmadan kapesitabin ekstraksiyonu Oasis SPE kolonları (Waters) aracılığı ile katı-faz ekstraksiyonu olarak yapılmıştır. Bu bağlamda, SPE kolonlar öncelikle metanol (1 ml) ile şartlandırılmış, takiben distile su (1 ml) ile yıkama işlemi yapılmıştır. Plazma (1 ml) eklenmesini takiben %5 metanol (1 ml) ile yıkanan kolonlardan metanol (1 ml) geçirilerek kapesitabin ekstre edilmiştir.

3.2.4. Biyoanalitik Yöntemin Validasyonu

Valide analitik metod ile çalışılmıştır. Analitik metodun validasyonu amacıyla, kapesitabine ait standart çözeltiler ve kapesitabin spike edilmiş plazma örnekleri ile 10, 5, 2,5, 1,25, 0,612 ve 0,306 µg/ml konsantrasyon aralığında işlem yapılmıştır.

3.2.5. Farmakokinetik Parametrelerin Hesaplanması

Plazma örneklerinden kapesitabin konsantrasyonlarını belirlemek için, kromatogramlar üzerinden elde edilen pik alanları esas alınmıştır. $y=ax+b$ denklemi kullanılarak kalibrasyon eğrisi çizilmiştir. 0-4. saat aralığındaki kapesitabin plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi Microsoft Excel programı ile hesaplanmıştır. Plazma

kapesitabin konsantrasyonları ortalama $\pm$ standart hata ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) şeklinde ifade edilmiştir. Eğri altında kalan alanı ($\text{AUC}_{0-4\text{sa}}$) belirlemek için, 0-4. saat aralığında ortalama konsantrasyonlar üzerinden hesaplanan plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi esas alınmış ve yamuklar yöntemi (lineer trapezoidal yöntem) kullanılmıştır. $t=0$ ve $t=4$ zaman noktası arasındaki AUC değerleri ortalama $\pm$ standart hata ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) şeklinde ifade edilmiştir. Plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi üzerinden C_{maks} ve t_{maks} değerleri hesaplanmıştır. Üstel konsantrasyon-zaman grafiği, son üç zaman noktasındaki plazma kapesitabin konsantrasyonları kullanılarak hesaplanmıştır. $y=C_0^{-k_{\text{el}} \cdot x}$ denklemi oluşturulmuş ve eliminasyon hız sabiti (k_{el}) denklemden tespit edilmiştir. $t_{1/2}$, $0,693/k_{\text{el}}$ formülünden hesaplanmıştır.

3.2.6. Kimyasal Maddeler ve Malzemeler

Kapesitabin: CAS No. 154361-50-9	BioChemPartner
Metanol: HPLC Grade (No. 6007)	Merck (Almanya)
Su: HPLC grade (rezistans değeri 18,2 M Ω .cm)	Milli Q-Millipore (ABD)
Oasis® ekstraksiyon kartuşu: HLB tipinde (1 cc/30 mg)	Waters (ABD)
HPLC vialleri: 200 μL 'lik	Waters (ABD)
HPLC kolonu: Phenomenex 250 mm x 4,6 mm (5 μm) C ₁₈ ters faz kolon	
HPLC ön kolonu: Phenomenex 2,1 x 3,9 mm C ₁₈ ters faz ön kolon	

Kapaklı polipropilen cam tüp, otomatik mikropipet ve uçları, eppendorf tüp, parafilm, alüminyum folyo, ve ihtiyaca göre cam laboratuvar malzemeleri kullanılmıştır.

3.2.7. Alet ve Cihazlar

2695 Ayırma modülü (HPLC)	Waters (ABD)
2487 UV/VIS Dedektör	Waters (ABD)
Elektronik Hassas Terazî	Sartorius (Almanya)
Ultrasonik Banyo	Elma (Almanya)
Vakum Pompası (-0,40 mbar)	KNF (Almanya)
Vorteks Cihazı	IKA (Almanya)
Santrifüj Aleti	VWR (ABD)
Etüv	Susarka (Polonya)
Buzdolabı (+4 °C)	Arçelik (Türkiye)
Derin Dondurucu (-20 °C)	Arçelik (Türkiye)

3.2.8. Bilgisayar Programları

Empower Software (Waters-ABD) ile HPLC sistemi yönetilmiştir. Microsoft Excel 2010 ile hesaplamalar yapılmıştır.

3.3. Genetik Çalışma

Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (Real-time PCR, RT-PCR) yöntemi için, hastalardan alınan kan örneklerinden DNA izolasyonu yapılmıştır. PCR için uygunluğu belirlemek üzere DNA saflık ve miktar tayini gerçekleştirilmiştir. CES1 genine ait SNP (rs8192950) için uygun amplifikasyon şartları altında RT-PCR yöntemi kullanılarak genotipleme yapılmıştır. CES1 genine tanımlanmış, Avrupa popülasyonunda %50 ve üzerinde sıklık gösteren yaklaşık 10 adet SNP tespit edilmiştir. Avrupa popülasyonunda 0,64 sıklıkla görülen SNP (rs8192950) seçilmiştir.

3.3.1. DNA İzolasyonu

DNA'ların hastalardan alınan kan örneklerinden izole edilmesi amacıyla DNA izolasyon kiti (High Pure PCR Template Preparation Kit, Roche, Almanya) kullanılmıştır.

Kit içeriği:

- Bağlama tamponu (No: 2): 6 M Guanidin HCl, 10 mM üre, 10 mM tris HCl ve %20 triton-X 100 (v/v) karışımı (pH 4.4)
- Proteinaz K (No:3)
- İnhibitör uzaklaştırma tamponu (No: 4a): 5 M Guanidin HCl, 20 mM tris HCl, alkol karışımı (pH 6.6)
- Yıkama tamponu (No: 4): 2 mM Tris HCl, alkol karışımı (pH 7.5)
- Elüsyon tamponu (No: 5): 4 M Üre, 200 mM Tris, 20 mM NaCl, 200 mM EDTA karışımı (pH 7.4)
- Filtreli tüp
- Toplama tüpü

DNA izolasyonu işlemi için EDTA'lı tüpe periferik kan örneği (yaklaşık 1 ml) alınmış ve örneğin alındığı gün işlem yapılmıştır. İşlem örneğin alındığı gün yapılamıyorsa, +4°C'de maksimum 1 hafta süreyle, daha uzun zamana ihtiyaç varsa -20°C'de muhafaza edilmiştir. İnkübasyon işlemi için (70°C, 10 dk) kan örneği (200 µL), bağlama tamponu (200 µL) ve proteinaz K (40 µL) steril eppendorfta (1,5 mL)

karıştırılmıştır. Filtreli tüpe koyulmadan önce isopropil alkol (100 µL) eklenmiştir. Filtreli tüp ve toplama tüpü santrifüj edilmiştir (8000 rpm, 1 dk). İşlem tamamlandıktan sonra toplama tüpünde biriken sıvı atılmıştır. İnhibitör uzaklaştırıcı tampon (500 µL) filtreli tüpe eklenmiş ve santrifüj edilmiştir (8000 rpm, 1 dk). İşlem tamamlandıktan sonra toplama tüpü yenisi ile değiştirilmiştir. Yıkama tamponu (500 µL) filtreli tüpe eklenmiş ve santrifüj edilmiştir (13000 rpm, 1 dk). İşlem tamamlandıktan sonra toplama tüpünde biriken sıvı atılmıştır. Aynı işlem bir kez daha yapılmıştır. Toplama tüpü bir eppendorf tüp ile değiştirilmiş, elüsyon tamponu (200 µL, 70 °C) filtreli tüpe eklenmiş ve santrifüj edilmiştir (8000 rpm, 1 dk). DNA elüe edilerek +4°C’de muhafaza edilmiştir.

3.3.2. DNA Saflık ve Miktar Tayini

DNA örneklerinin saflık ve miktar ölçümü Take-3 Plate kullanarak Epoch mikropate spektrofotometrede (BioTek, Amerika) optik dansiteleri 260 ve 280 nm dalga boylarında ölçülerek gerçekleştirilmiştir. DNA izolasyon kitinde bulunan elüsyon tamponu kör olarak kullanılmıştır. 1 µL örnek veya elüsyon tamponu Take-3 plate’in ikişer kuyucuğuna konarak miktar tayini yapılmıştır. Aynı zamanda A_{260}/A_{280} nm $1,8 \pm 0,1$ olan örnekler PCR işlemi için uygun bulunmuştur.

3.3.3. Genotiplleme

RT-PCR yöntemi ile genotiplleme yapılması amacıyla, RT-PCR master karışım kiti (LightCycler FastStart DNA Master HybProbe, Roche, Almanya) ve uygun prob (LightSNiP, Almanya) ile çalışılmıştır. Çalışma süresine kadar prob uygun koşullar altında saklanmıştır (siyah paket içinde, +4°C). Çalışmaya başlamadan önce 100 µL steril su eklenmiş ve tamamı kullanılıncaya kadar uygun koşullar altında saklanmaya devam edilmiştir (karanlık ortamda, -20°C).

Kit içeriği:

- Enzim (1a, kırmızı kapak): 3 vial (64 µL/vial) (-15°C’de saklanmalı)
- Reaksiyon karışımı (10X) (1b, beyaz kapak): Taq DNA polimeraz, reaksiyon tamponu, dNTP karışımı, 10 mM MgCl₂ (-15°C’de saklanmalı)
- MgCl₂ çözeltisi (V2, mavi kapak): 2 vial (1 ml/vial 25 mM) (-15°C’de saklanmalı)
- Steril su (V3, renksiz kapak): 2 vial (1 ml/vial)

V1 karışımını hazırlamak için, 1b (60 µL) 1a'ya eklendi ve pipetajlama işlemi yapıldı. Bir DNA örneğine dair PCR karışımı hazırlamak için, 1.5 mL'lik eppendorf tüpüne V1 (2 µL), MgCl₂ çözeltisi (1,6 µL), steril su (13,4 µL), uygun prob (1 µL) eklendi ve spin atırıldı. Karışım hazırlanırken her 10 örnek için 1 örnek fazlası hesaplandı. RT-PCR işlemine uygun 96 kuyulu mikropalakaya hazırlanan reaksiyon karışımından her kuyucuğa 18 µL olacak şekilde dağıtıldı. Daha sonra ilgili kuyucuklara DNA örneklerinden 2'şer µL ilave edildi ve toplam reaksiyon karışımı 20 µL hacmine tamamlandı. Her DNA örneği iki tekrar çalışıldı ve negatif kontrol olarak PCR-grade su kullanıldı. Mikroplaka RT-PCR cihazına yerleştirilerek genotipleme gerçekleştirildi. Amplifikasyon şartları Şekil 3.1'de verilmiştir.

Program Name	Denaturation						
Cycles	1	Analysis Mode	None				
Target (°C)	Acquisition Mode	Hold (hh:mm:ss)	Ramp Rate (°C/s)	Acquisitions (per °C)	Sec Target (°C)	Step size (°C)	Step Delay (cycles)
95	None	00:10:00	4.40		0	0	0

Program Name	Quantification						
Cycles	45	Analysis Mode	Quantification				
Target (°C)	Acquisition Mode	Hold (hh:mm:ss)	Ramp Rate (°C/s)	Acquisitions (per °C)	Sec Target (°C)	Step size (°C)	Step Delay (cycles)
95	None	00:00:10	4.40		0	0	0
60	Single	00:00:10	2.20		0	0	0
72	None	00:00:15	4.40		0	0	0

Program Name	Melting Curves						
Cycles	1	Analysis Mode	Melting Curves				
Target (°C)	Acquisition Mode	Hold (hh:mm:ss)	Ramp Rate (°C/s)	Acquisitions (per °C)	Sec Target (°C)	Step size (°C)	Step Delay (cycles)
95	None	00:00:30	4.40		0	0	0
40	None	00:02:00	2.20		0	0	0
75	Continuous		0.11	5	0	0	0

Program Name	Cooling						
Cycles	1	Analysis Mode	None				
Target (°C)	Acquisition Mode	Hold (hh:mm:ss)	Ramp Rate (°C/s)	Acquisitions (per °C)	Sec Target (°C)	Step size (°C)	Step Delay (cycles)
40	None	00:00:30	2.20		0	0	0

Şekil 3-1: Amplifikasyon şartları

3.3.4. Kimyasal Maddeler ve Malzemeler

DNA izolasyon kiti

Roche 11796828001

(High Pure PCR Template Preparation Kit)

RT-PCR master karışımı

Roche 03003248001

(LightCycler FastStart DNA Master HybProbe)

RT-PCR SNP (rs8192950 CES1)

LightSNiP (Lot 41341701)

Otomatik pipet ucu (10 µL, 200 µL, 1000 µL)

Eppendorf

Mikrosantrifüj tüpü (1,5 mL, 2,0 mL)

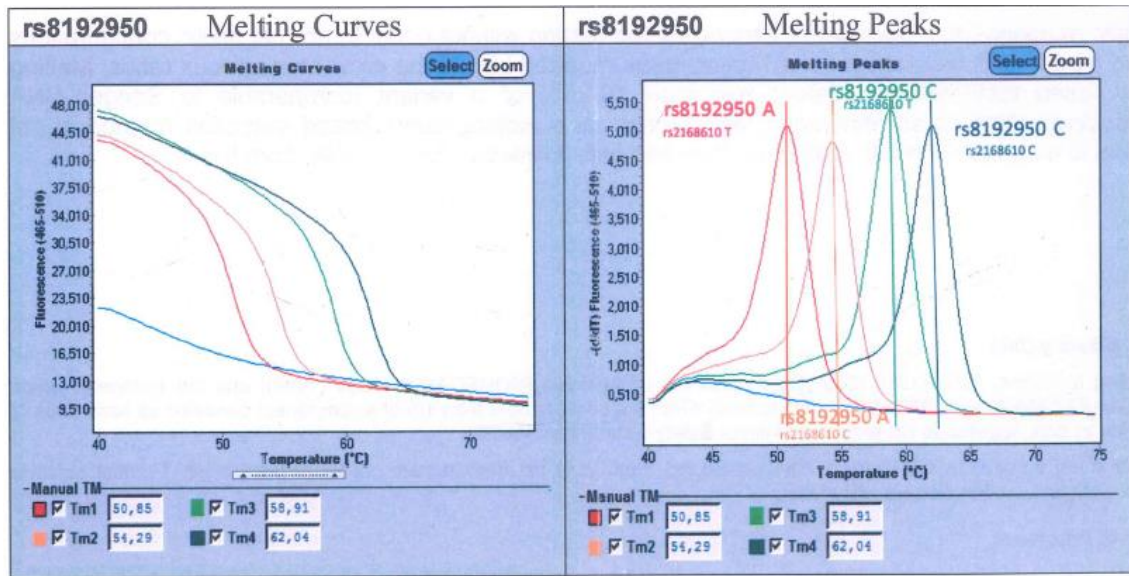
Eppendorf

96'lık mikrolaka

Roche-LightCycler

PCR tüpü (0,2 mL)

Eppendorf



Şekil 3-2: Kullanılan RT-PCR SNP probuna (rs8192950) ait özellikler

3.3.5. Alet ve Cihazlar

Ayarlanabilir otomatik pipetler

Eppendorf

(0,2-2 µL; 1-10 µL; 1-20 µL; 50-200 µL; 100-1000 µL)

Blok ısıtıcı

Multi Blok Lab-Line

Buzdolabı (+4°C)

Arçelik

Derin dondurucu (-20°C)

Arçelik

Mikrosantrifüj aleti

Hettich (Mikro 200R)

RT-PCR cihazı

Roche (LightCycler 480 II)

Soğutmalı santrifüj aleti

Hettich Universal (32R)

Spin santrifüj

Labnet (C1301B)

3.3.6. Bilgisayar Programları

PCR sistemini kontrol etmek için LightCycler® 480 Software (software versiyon: LCS480 1.5.1.62) kullanılmıştır.

3.4. İstatiksel Değerlendirme

Statistical Package for Social Sciences (SPSS) paket programı istatiksel analiz için kullanılmıştır. İstatiksel değerlendirme sonuçlarına göre $p < 0,05$ olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Farmakokinetik parametrelerin allellerle karşılaştırılmasında Kruskal Wallis metodu, genotip açıdan incelenmesinde ise ki-kare (χ^2 , Chi-square) testi uygulanmıştır. Yan etkiler ve genotipler arasındaki ilişki ki-kare (χ^2 , Chi-square) testi kullanılarak değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Klinik Çalışma Bulguları

Tez çalışması süresince bu projeye Acıbadem Maslak Hastanesi Onkoloji Kliniği'nde rutin tedavi planı uygulanan 7 hasta dahil edilmiştir. Hastaların demografik bilgileri Tablo 4.1'de paylaşılmıştır. Çalışmaya katılan hastaların %71'i kadın, %29'u erkektir. Hastaların %43'ü meme kanseri, % 57'si kolon kanseri sebebiyle tedavi görmüştür. Tedaviye katılan hastaların yaş ortalaması 55 ± 16 'dır. Her bir hasta 1000-1250 mg/m² dozda oral kapesitabini 14 gün boyunca kullanmıştır. Hastalar ilk kemoterapi kürünün sonunda hekim tarafından rutin kontrolleri yapılmıştır. 1.kür sırasında gözlemlenen yan etkileri ve ECOG statüleri Tablo 4.1'de verilmiştir. 1.kür sırasında doz kısıtlayıcı yan etkilerden diyare ve bulantı gözlemlenen yan etkiler arasında yer alırken, karın ağrısı, stomatit ve el-ayak sendromu rapor edilmemiştir. Yan etkilerin derecelerinin değerlendirilmesi yapılmamış, istatistiksel hesaplama yapılırken yan etki “var” ya da “yok” şeklinde değerlendirilmiştir. Hastaların eş zamanlı kullandığı ilaçlar etkileşim açısından değerlendirilmiş ve kapesitabinin farmakokinetiğini değiştirecek bir ilaç tespit edilmemiştir.

Tablo 4-1: Kapesitabin uygulanan hastaların demografik özellikleri ve klinik verileri

Hasta No.	Yaş	Cinsiyet	ECOG Statüsü	Vücut Ağırlığı (kg)	Boy (cm)	Doz	Tanı	Yan Etkiler (1.kür)
H1	42	K	0	87	168	2000	Meme Ca	Diyare, Asteni
H2	63	E	1	69	169	1000	Kolon Ca	Diyare, Asteni
H3	48	K	2	82	173	1500	Kolon Ca	Konstipasyon, Emezis, Bayılma, Halsizlik, Psikolojik Bozukluk
H4	31	K	0	56	166	1500	Meme Ca	Yok
H5	71	K	1	87	160	1500	Kolon Ca	Asteni, Anemi

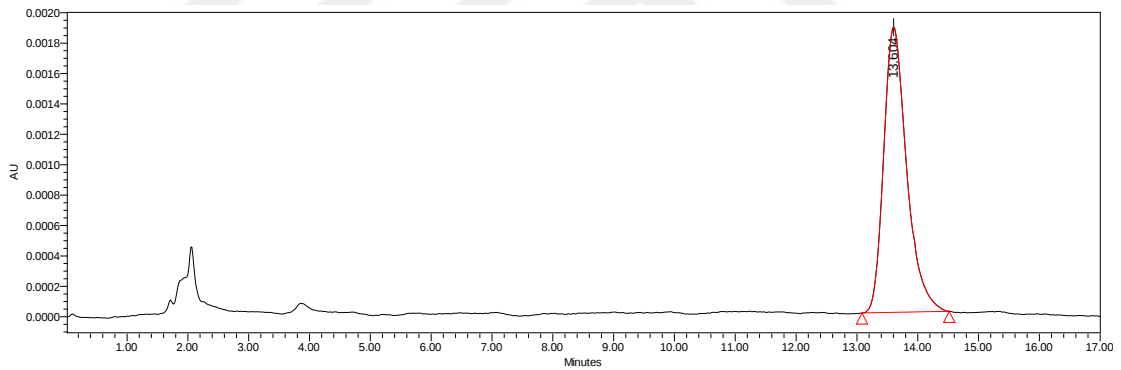
H6	52	K	1	85	165	2000	Meme Ca	Asteni, Emezis
H7	80	E	0	76	178	1000	Rektum Ca	Yok

4.2. Farmakokinetik Çalışma Bulguları

4.2.1. Biyoanalitik Yöntem Validasyonuna Ait Bulgular

4.2.1.1. Kapesitabin Standart Çözelti ve Plazmadan Ekstraksiyonun HPLC ile tayinine Ait Validasyon Bulguları

HPLC’de tayin edilen kapesitabinin standart çözeltiden tayinine ait kromatogramlar Şekil 4.1’de, 10 µg/ml ile 0,306 µg/ml konsantrasyon aralığında elde edilen kalibrasyon eğrisi Şekil 4.2’de ve bu eğrinin elde edilmesinde kullanılan pik alanları, ortalamaları ve değişim katsayısı değerleri (CV) Tablo 4.2’de verilmiştir.

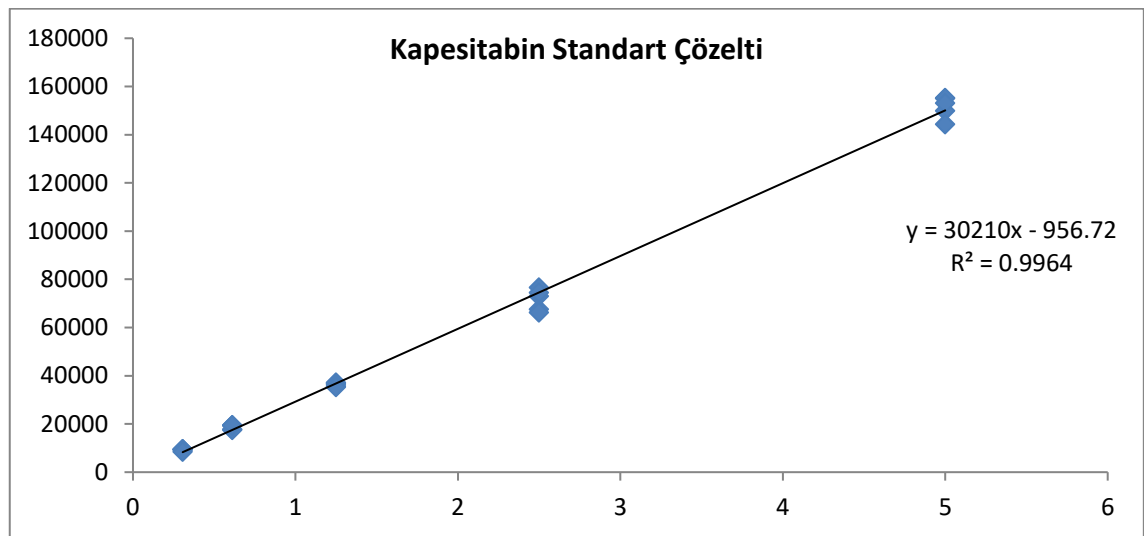


Şekil 4-1: Kapesitabinin standart tayinine ait kromatogram (1 µg/ml)

Tablo 4-2: Kapesitabinin standart çözeltisindeki elde edilen pik alanları, ortalamaları ve değişim katsayısı (CV%) değerleri

Örnek No.	10 µg/ml	5 µg/ml	2,5 µg/ml	1,25 µg/ml	0,612 µg/ml	0,306 µg/ml
1	585297	149894	67536	35723	19488	9350
2	587805	144299	76562	36871	17790	9475
3	591254	155136	73008	37116	17535	9350

4	589139	155196	66209	36556	19353	9263
5	572539	153086	74509	35271	19325	8539
$\bar{x}$	585207	151522	71565	36307	18698	9195
SD	7404	4578	4490	782	952	375
CV (%)	1	3	6	2	5	4
SEM	3311	2047	2008	350	426	168



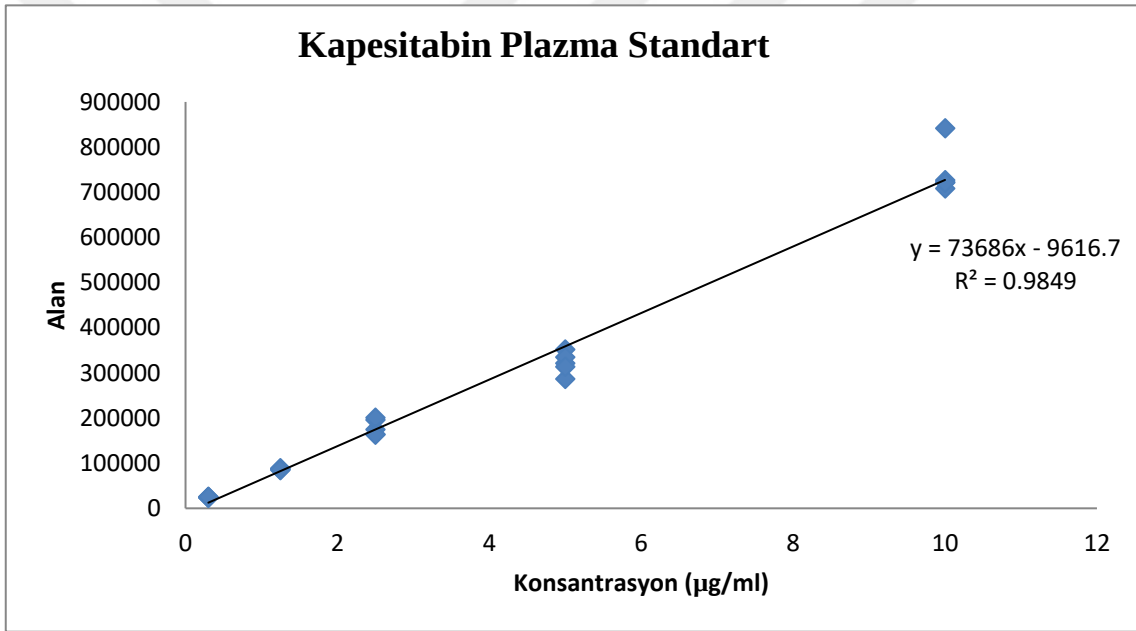
Şekil 4-2: Kapesitabin standart çözeltisinden elde edilen kalibrasyon eğrisi

10 µg/ml - 0,306 µg/ml konsantrasyon aralığı sağlanacak şekilde plazmaya eklenen kapesitabinin ekstraksiyonu sonucu elde edilen pik alanları, ortalamaları ve CV değerleri Tablo 4.3’de verilmiştir. Plazmadan tayinine ait kalibrasyon eğrisi Şekil 4.3’de, kromatogramlar ise Şekil 4.4 ve Şekil 4.5’de gösterilmiştir.

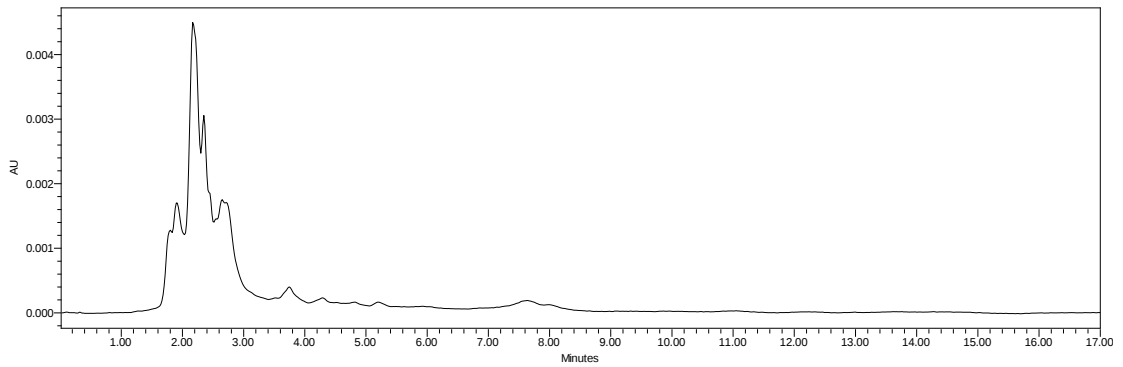
Tablo 4-3: Kapesitabinin plazmadan ekstraksiyon sonucu elde edilen pik alanları, ortalamaları ve değişim katsayısı (CV%) değerleri

Örnek No.	10 µg/ml	5 µg/ml	2,5 µg/ml	1,25 µg/ml	0,306 µg/ml
1	841738	320950	174285	84103	25550
2	708199	286262	195496	88893	24362

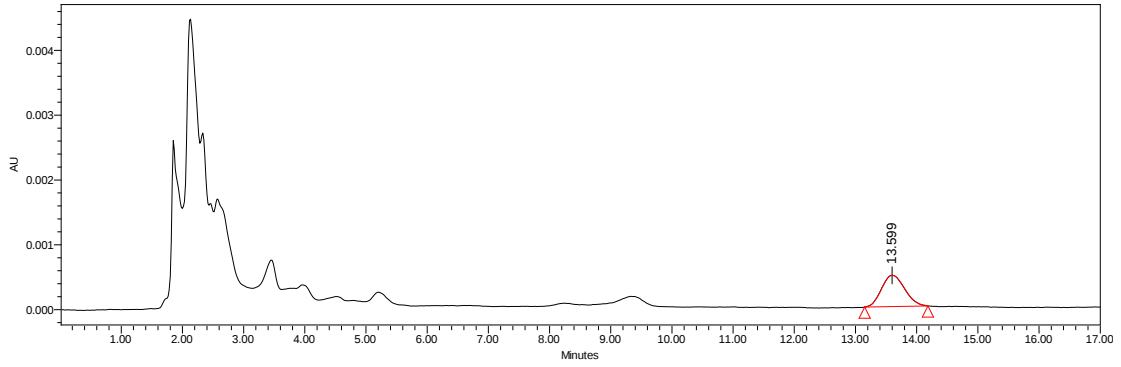
3	726556	351817	200923	87818	23283
4	722053	334567	163873	86781	23453
5	720708	313459	162802	85670	24563
$\bar{x}$	743851	321411	179476	86653	24242
SD	55143	24477	17784	1861	918
CV (%)	7	8	10	2	4
SEM	24660	10946	7953	832	411



Şekil 4-3: Kapesitabinin plazmadan tayinine ait kalibrasyon eğrisi



Şekil 4-4: Boş plazmanın ekstraksiyonu sonucu elde edilen kromatogram



Şekil 4-5: Kapesitabinin plazmadan ekstraksiyonu sonucu elde edilen kromatogram (1 µg/ml)

4.2.2. Geri Kazanım

Kapesitabinin 3 konsantrasyonda çalışılan (0,6, 2,5, 10 µg/ml) plazmadan geri kazanım oranları Tablo 4.4’de gösterilmiştir.

Tablo 4-4: Kapesitabin geri kazanım oranları

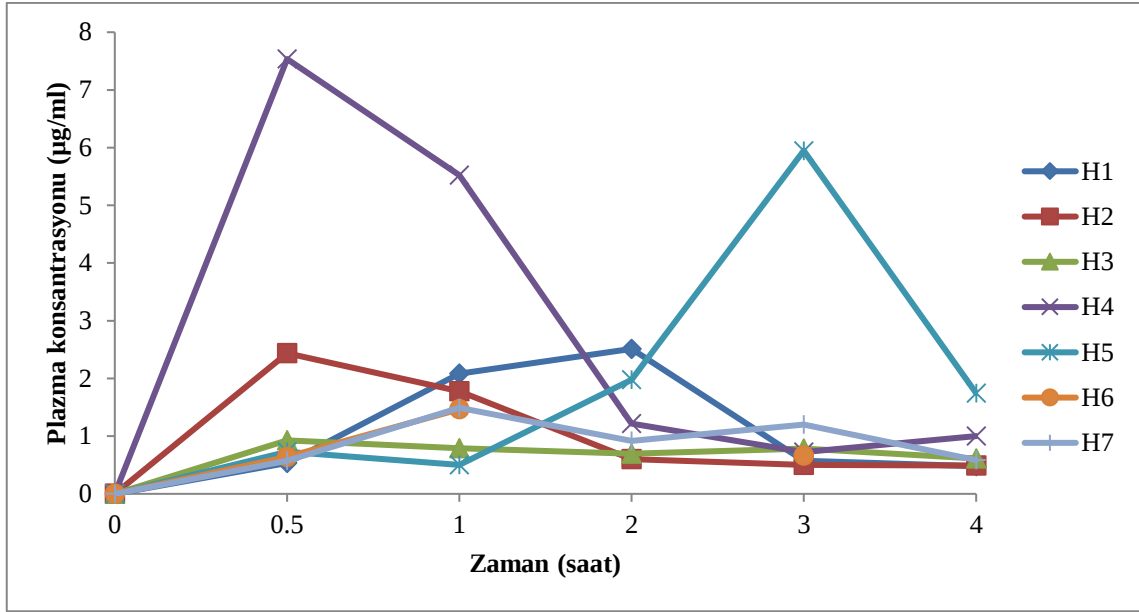
Konsantrasyon (µg/ml)	Ort. Standart	Ort. Plazma	Geri kazanım (%)
0,6	43974	41273	93,86
2,5	184366	163265	88,55
10	735162	687190	93,47

4.2.3. Tayin Sınırları

Kantifiye edilebilir minimum kapesitabin konsantrasyonu 100 ng/ml, teşhis edilebilir minimum kapesitabin konsantrasyonu 50 ng/ml olarak belirlenmiştir.

4.2.4. Plazma Örneklerinden Kapesitabinin Tayinine Ait Bulgular

Rutin tedavi kapsamında hastalara, 1000-1250 mg/m² dozda oral kapesitabinin uygulandıktan sonra 0,5, 1, 2, 3 ve 4. saatlerde saptanan kapesitabin plazma konsantrasyonlarına ait plazma konsantrasyonu zaman eğrisi Şekil 4.6’da gösterilmiştir.



Şekil 4-6: Kapesitabin plazma konsantrasyonu zaman eğrisi

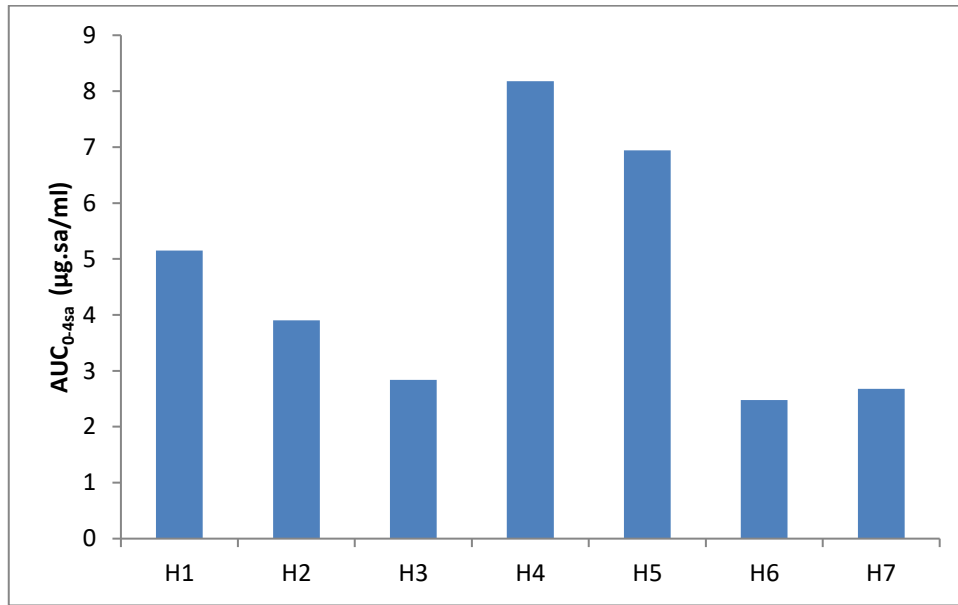
Plazma konsantrasyonu zaman eğrisi üzerinden hesaplanan C_{maks} , k_{el} , $t_{1/2}$ ve AUC değerleri Tablo 4.5’de gösterilmiştir.

Tablo 4-5: Kapesitabin plazma konsantrasyonlarına dair farmakokinetik veriler

Hasta No.	C_{maks} (µg/ml)	k_{el} (sa ⁻¹)	$t_{1/2}$ (sa)	AUC_{0-4sa} (µg.sa/ml)	$AUC_{4sa\sim}$ (µg.sa/ml)	AUC_{total} (µg.sa/ml)
H1	2,51	0,83	0,83	5,15	0,58	5,73
H2	2,44	0,49	1,41	3,9	1	4,9
H3	0,93	0,06	11,55	2,84	10,25	13,09
H4	7,54	0,74	0,94	8,18	1,35	9,53
H5	5,95	0,25	2,77	6,94	6,98	13,92
H6	1,47	0,49	1,41	2,48	0,45	2,93
H7	1,49	0,36	1,93	2,68	1,62	4,3

$\bar{x}$	3,19	0,46	2,98	4,60	3,18	7,77
SD	2,53	0,27	3,84	2,25	3,86	4,42

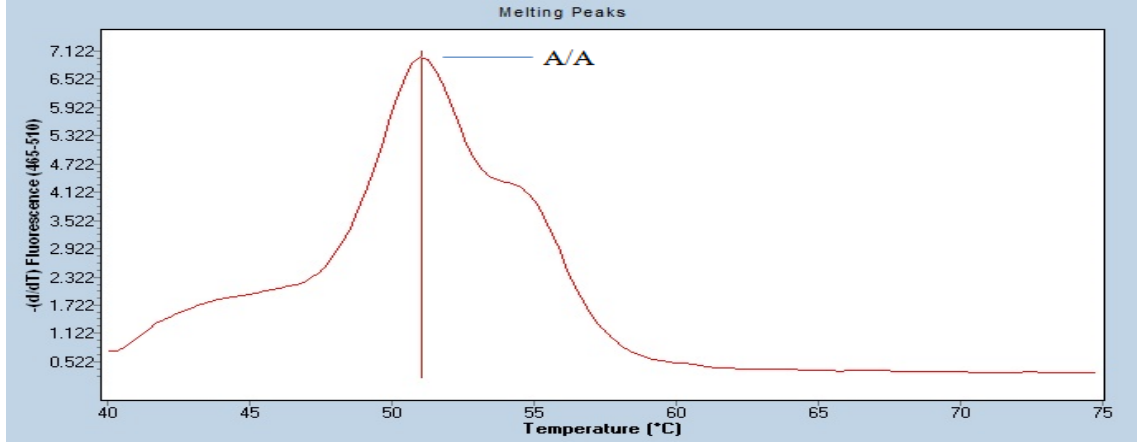
Kapesitabin plazma konsantrasyonlarına ait AUC_{0-4sa} değerleri Şekil 4.7’de gösterilmiştir.



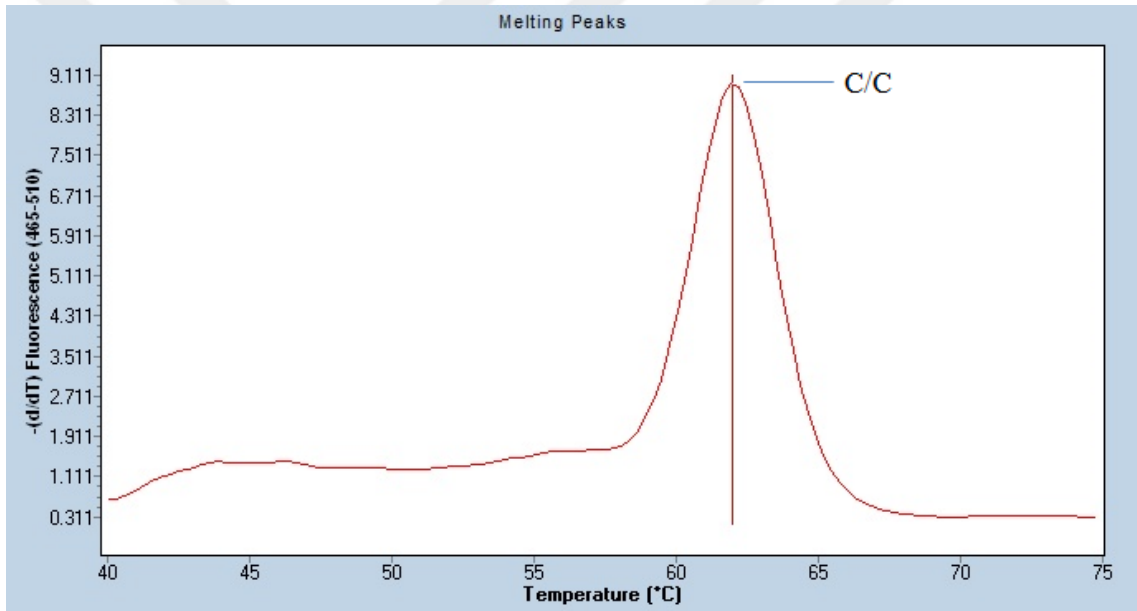
Şekil 4-7: Kapesitabin plazma konsantrasyonlarına ait AUC_{0-4sa} değerlerinin karşılaştırılması

4.3. Genetik Çalışma Bulguları

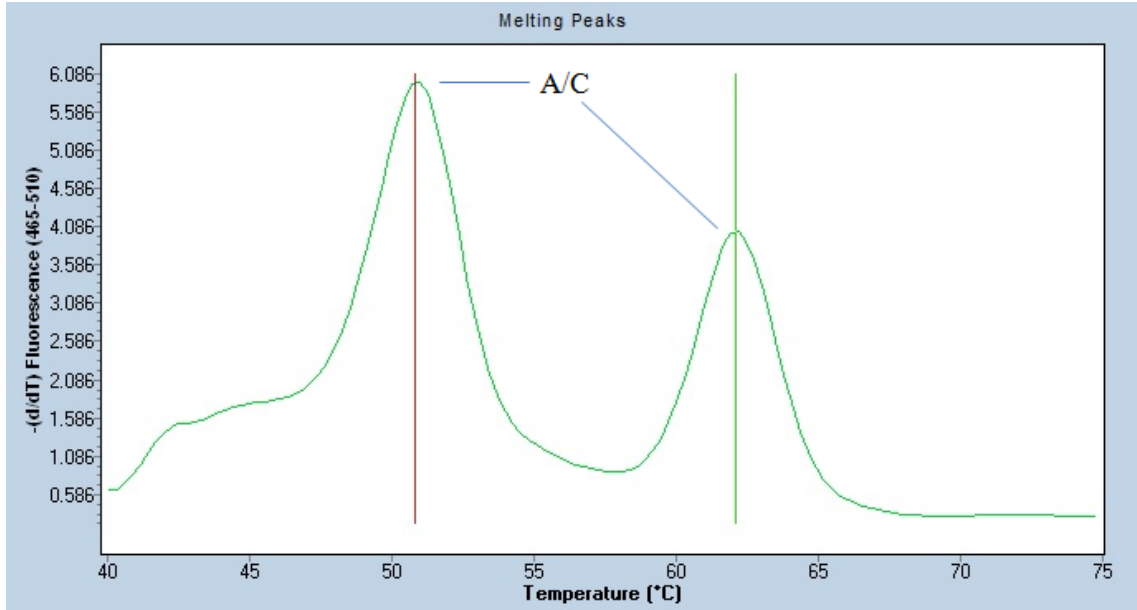
7 hastadan alınan periferik kan örneklerinden izole edilen DNA’lar üzerinde, RT-PCR yöntemi kullanılarak genotipleme yapılmıştır. Çalışmaya katılan 4 hasta (H3, H4, H5, H6) heterozigot ve 2 hasta (H2, H7) yaygın genotip göstermiştir. Sadece 1 hastada (H1) mutasyon saptanmıştır. Genotiplemesi gerçekleştirilen CES1 geni için analiz sonuçlarına ait referans ve örnek görüntüler Şekil 4.8, Şekil 4.9, Şekil 4.10, Şekil 4.11, Şekil 4.12’de verilmiştir. Floresan oluşumunu ve sıcaklık değişimini gösteren görüntüler sırasıyla Şekil 4.13 ve Şekil 4.14’de verilmiştir.



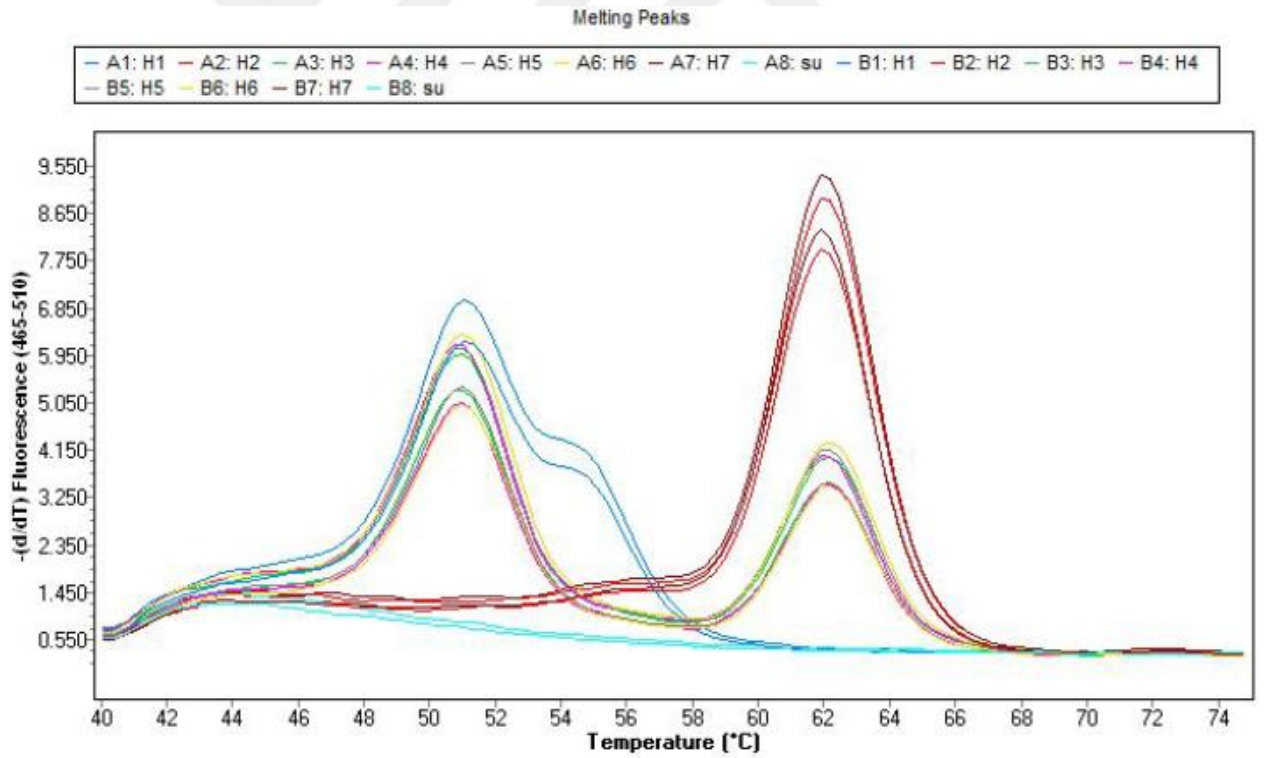
Şekil 4-8: RT-PCR ile genotipleme yapılan gene ait analiz sonuçları - Hasta 1 (A/A)



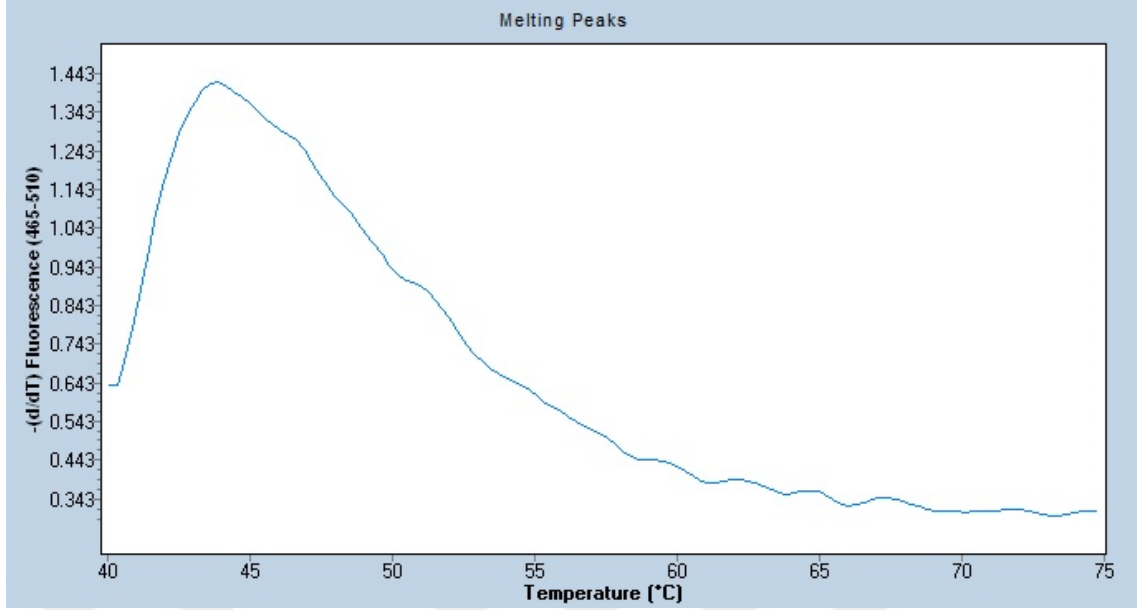
Şekil 4-9: RT-PCR ile genotipleme yapılan gene ait analiz sonuçları - Hasta 2 (C/C)



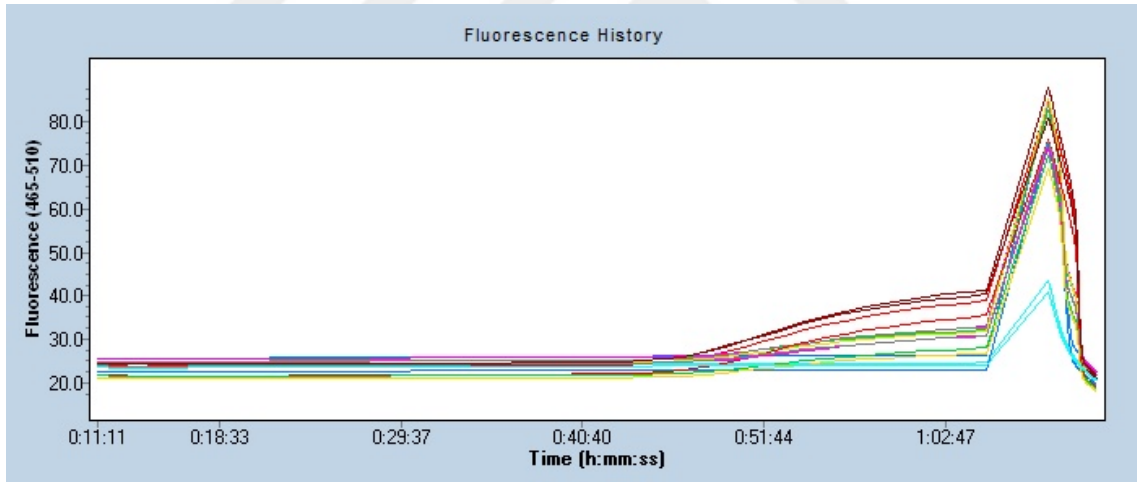
Şekil 4-10: RT-PCR ile genotiplemesi yapılan gene ait analiz sonuçları - Hasta 3 (A/C)



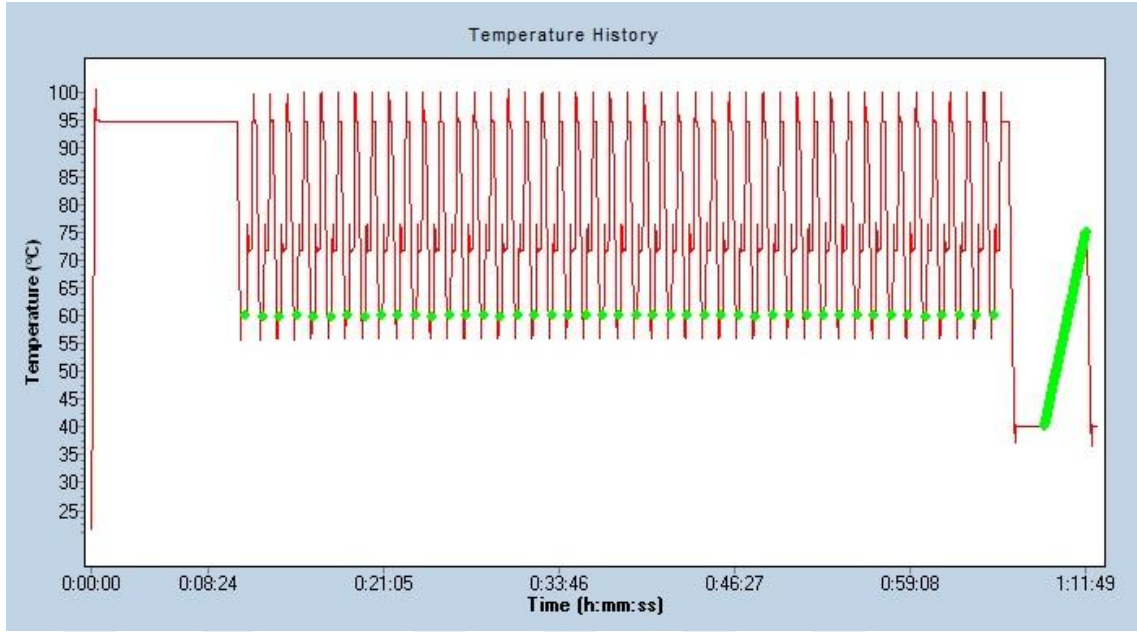
Şekil 4-11: RT-PCR ile genotiplemesi yapılan gene ait analiz sonuçları - Hasta 1 (A/A), Hasta 2 (C/C), Hasta 3 (A/C), Hasta 4 (A/C), Hasta 5 (A/C), Hasta 6 (A/C), Hasta 7 (C/C) , H2O



Şekil 4-12: RT-PCR ile genotiplemesi yapılan gene ait analiz sonuçları - H₂O (Negatif Kontrol)



Şekil 4-13: RT-PCR ile genotipleme sırasında floresan göstergesi



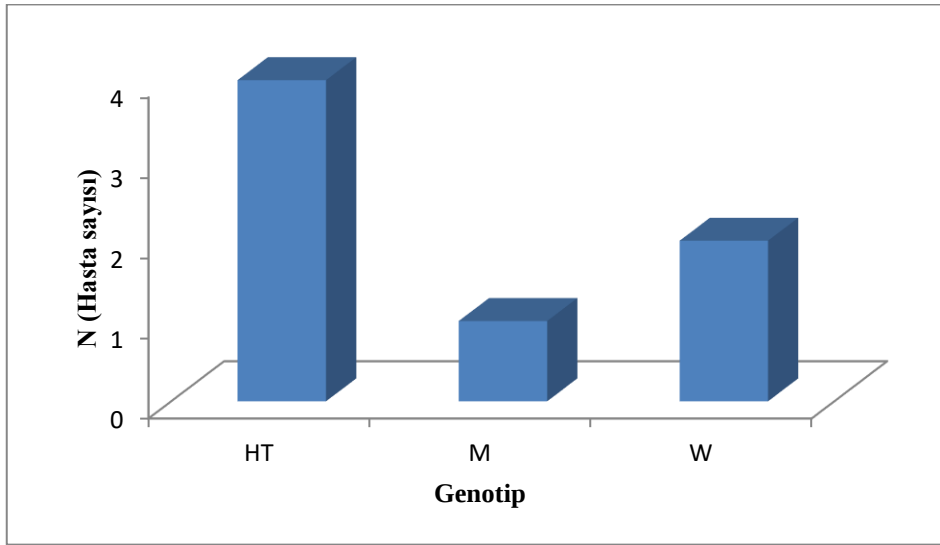
Şekil 4-14: RT-PCR ile genotiplleme sırasında sıcaklık göstergesi

CES1'e ait 1 adet SNP (rs8192950) için RT-PCR ile yapılan genotipllemede istatistiksel değerlendirme Bölüm 3.4'de belirtildiği şekilde yapılmıştır. SNP için Hardy-Weinberg eşitliği kullanılarak gözlenen ve beklenen değerler belirlenmiştir. Genotip frekanslarının eşitliğe uygunluğunu kontrol etmek için ki-kare (χ^2 , Chi-square) testi uygulanmıştır. Gözlenen genotip dağılımlarının Hardy-Weinberg dengesinde olup olmadığı değerlendirilmiş ve tüm varyantların popülasyon içinde dengede olduğu saptanmıştır (Tablo 4.6).

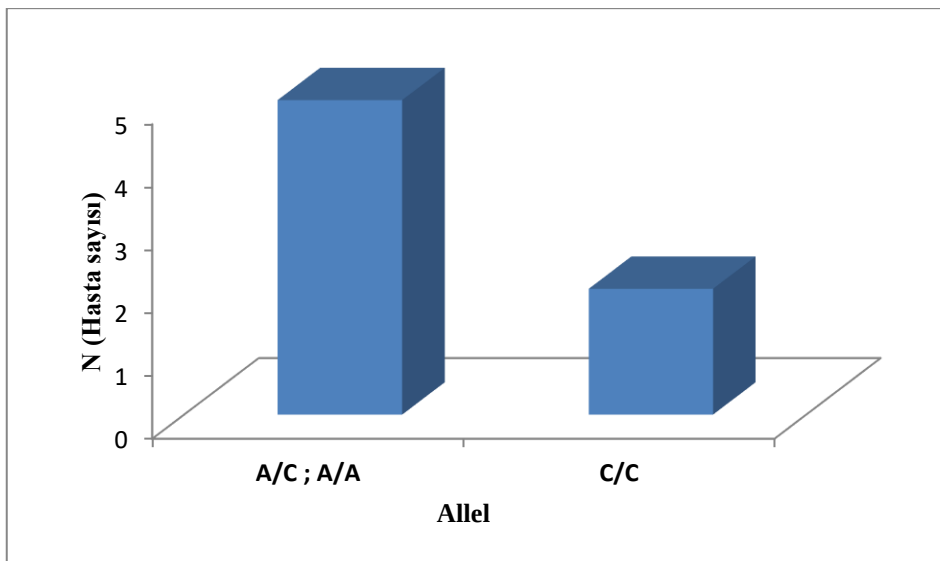
Tablo 4-6: Çalışılan CES1 genine ait istatistiksel değerlendirme

SNP	Allel	Gözlenen (n)	Beklenen	X ²	P value
CES1	C/C	2	2,282	0,193	0,909
	A/A	1	1,288		
	A/C	4	3,429		

Çalışmaya katılan 7 hastanın 4'ü heterozigot (HT) (%57) iken 2 tanesi (%29) yaygın genotip (W) göstermiştir. Sadece 1 hastada (%14) CES1 enzimini kodlayan gende mutasyon (M) saptanmıştır. Çalışmaya katılan hastalarda yapılan genotip analizleri sonucunda farmakogenetik açıdan etkili CES1 geninde enzim aktivitesinde değişikliğe sebep olan genotipler ve genotip sıklıkları Şekil 4.15'de, alleller ve allel sıklıkları Şekil 4.16'da gösterilmiştir.



Şekil 4-15: CES1 geninde enzim aktivitesinde değişikliğe sebep olan genotipler ve genotip sıklıkları

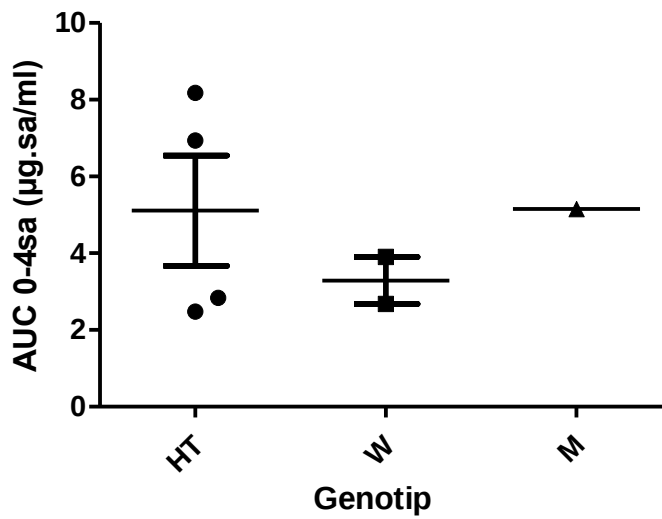


Şekil 4-16: CES1 geninde enzim aktivitesinde değişikliğe sebep olan alleller ve allel sıklıkları

CES1 enzimi için heterozigot genotip gösteren 4 hastanın ortalama AUC_{0-4sa} değeri 5,11 $\mu\text{g.sa/ml}$ (SE:1,4), yaygın genotip gösteren 2 hastanın da ortalama AUC_{0-4sa} değeri 3,29 $\mu\text{g.sa/ml}$ (SE:0,6) olarak bulunmuştur. Mutasyon bulunan bir hastada ise AUC_{0-4sa} değeri 5,15 $\mu\text{g.sa/ml}$ olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.7). Mutant ve heterozigot olan (minör allel taşıyan) hastaların ortalama AUC değeri yaygın dağılım gösteren hastaların AUC değerlerinden yaklaşık iki kat daha fazladır. Fakat bu çalışmada CES1 enzimindeki rs8192950 mutasyonu ile kapesitabinin AUC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0,7059$) (Şekil 4.17).

Tablo 4-7: Hastaların genotipleri ile AUC değerlerinin karşılaştırılması

CES1 (rs8192950)	N	Ortalama AUC ($\mu\text{g.sa/ml}$)	SE	<i>p</i> value
HT	4	5,11	1,44	0,7059
M	1	5,15	-	
W	2	3,29	0,61	



Şekil 4-17: CES1 enzimindeki rs8192950 mutasyonu ile kapesitabinin AUC değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

CES1 enzimindeki rs8192950 mutasyonu ile kapesitabin uygulanması sonucu görülen yan etkiler arasındaki ilişki ki-kare (χ^2 , Chi-square) testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışma grubumuzda en sık görülen yan etkilerden olan diyare (p=0,1028), asteni (p=0,6456), anemi (p=0,6456) ve emezis (p=0,3499) ile genotipler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.



5. TARTIŞMA

Floropirimidin türevlerinden 5-FU birçok kanser türünün tedavisinde kullanılmakta olup kemoterapinin en önemli bileşenidir. Kapesitabin ise kolorektal kanser, mide ve meme kanseri tedavisinde oral yoldan kullanılan, tümör-selektif, floroprimidin karbamat molekülüdür. Prekürsör olan kapesitabin tümör içinde sitotoksik bir ajan olan 5-FU molekülüne dönüşerek etki gösterir. Diğer birçok antineoplastik ajan gibi kapesitabin ve sonucunda asıl etkiden sorumlu olan 5-FU'nun terapötik indeksi dardır ve farmakokinetiği bireyler arasında oldukça geniş varyasyon göstermektedir. Bunun sonucunda etkinlik ve toksisite profili de hastalar arasında farklı seyretmektedir. Hastalar arasındaki bu yüksek derecede farklılığın en önemli nedeni hastaların farklı genetik yapısıdır. Kromozomlarda görülen tek nükleotit polimorfizmleri, ilaçların farmakokinetiğinden sorumlu ilaç taşıyıcı proteinleri ve ilaçları metabolize eden enzimlerin protein sentezlerinin değişmesine neden olarak, hastalar arasında farklı ilaç yanıtlarına yol açabilmektedir (Ribelles ve ark. 2008). Çalışmamızda meme veya kolorektal kanserli hastalarda kapesitabinin metabolizmasından sorumlu olan CES1 enzimi polimorfizmi ile kapesitabinin farmakokinetiği ve yan etki görülme sıklığı arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve bireyler arası farklılığın etkisini göstermek amaçlanmıştır.

Çalışma kriterlerine uyan, gönüllü onam formunu imzalamış olan 7 hastaya rutin tedavi kapsamında, 1000-1250 mg/m² dozda oral kapesitabin tok karnına günde iki kez 14 gün boyunca uygulanmıştır. 7 günlük aranın sonunda hastalar diğer siklus için kliniğe gelmiş ve onkolog hekim tarafından yan etki profilleri değerlendirilmiştir. Kapesitabinin farmakokinetik analizi için sadece bir kez birinci siklusun ilk günü ilacın alımını takip eden 0,5, 1, 2, 3 ve 4. saatlerde kan örneği alınmış ve HPLC ile analiz edilmiştir.

Vücut yüzey alanı baz alınarak hastalara uygulanan kapesitabinin farmakokinetiğinin hastalar arası değişkenliği oldukça yüksek bulunmuştur. 7 hastanın ortalama AUC_{0-4sa} değeri 4,60±2,25µg.sa/ml olarak hesaplanmıştır. Bu bulgu diğer çalışmalar ile de uyumludur (Rudec ve ark. 2013). Oral yoldan uygulanan kapesitabin gastrointestinal sistemden hızlıca emilir ve yaklaşık 0,3-3 saat zaman zarfından plazmadaki maksimum düzeye ulaşır. Kapesitabinin C_{maks} değeri 4,47 mg/L iken (Xeloda Roche 500 mg Film Kaplı Tablet Kısa Ürün Bilgisi) çalışmamızda da ortalama C_{maks} değerleri 3,19±2,5 µg/ml olarak hesaplanmıştır.

Diğer çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da kapesitabinin vücuttaki toplam maruziyetinin (AUC değerleri) bireyler arası farklılığı (%27-89) oldukça yüksektir. Kapesitabinin farmakokinetiğinde bireyler arasında farklılığın en büyük nedeni olarak metabolizmasından sorumlu enzimlerin ekspresyonlarının bireyler arasında farklı olması gösterilmektedir. Kapesitabin 5-FU'ya dönüşümüne kadar 3 temel metabolik dönüşümden geçmektedir. Önce hepatik CES ile 5'-DFCR'ye dönüşür. 5'-DFCR daha çok karaciğer ve tümörde yer alan CDA ile 5'-DFUR'ye dönüştürülür. 5-FU oluşumu temel olarak tümör bölgesinde TYMP ile meydana gelir (Thorn ve ark 2011; Daniele ve ark. 2013; Lam ve ark. 2016).

Karboksiesterazların gen dizimindeki değişiklikler ilaçların inaktivasyonu ve ön ilaçların aktivasyonunda değişikliğe ve beraberinde advers ilaç reaksiyonları, ilaç duyarlılığının artması veya direncin gelişmesine sebep olabilmektedir. DNA seviyesindeki varyasyonların %90'dan fazlası SNP'dir. (Langman ve ark. 1997; Kim ve ark. 2003; Marsha ve ark. 2004). Biz de bu çalışmada ön ilaç olan kapesitabinin aktivasyonundaki ilk basamak olan CES enzimindeki seçilen SNP'nin kapesitabinin metabolizmasında bir değişikliğe neden olup olmadığını araştırdık. CES1 enziminde Avrupa popülasyonunda görülme sıklığı yaklaşık %64 olan rs8192950 mutasyonu seçilmiştir. CES1 geninde görülen rs8192950 tek nükleotit mutasyonunun enzimin aktivitesini azalttığı düşünülmektedir. CES1 rs8192950 mutasyonunun klopidoğrelinin metabolizmasını azaltarak daha fazla etkili olduğu, kullanan hastalardaki inme riskinin azalması ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (Zhao ve ark. 2016).

CES1 genine ait SNP rs8192950 için uygun amplifikasyon koşulları altında RT-PCR yöntemi kullanılarak genotipleme yapılmıştır. Çalışmaya katılan 7 hastada gözlenen genotip dağılımlarının tüm varyantların popülasyon içinde dengede olduğu saptanmıştır ($p=0,909$). Hastaların %57'si HT, %29'u W ve %14'ü M olarak genotip dağılımı göstermiştir.

CES1 enzimi için heterozigot genotip gösteren 4 hastanın ortalama AUC_{0-4sa} değeri $5,11 \pm 1,4$ $\mu g.sa/ml$, yaygın genotip gösteren 2 hastanın da ortalama AUC_{0-4sa} değeri $3,29 \pm 0,6$ $\mu g.sa/ml$, mutasyon bulunan bir hastada ise AUC_{0-4sa} değeri $5,1$ $\mu g.sa/ml$ olarak hesaplanmıştır. Mutant ve heterozigot olan (minör allel taşıyan) hastaların ortalama AUC değeri yaygın dağılım gösteren hastaların AUC değerlerinden yaklaşık iki kat daha fazladır. Fakat bu çalışmada CES1 enzimindeki rs8192950 mutasyonu ile kapesitabinin

AUC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0,7059$). Çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olması istatistiksel olarak anlamlı bir farkın ortaya konamamasının en önemli nedenidir. CES1 rs8192950 mutasyonu ile kapesitabinin farmakokinetiği arasındaki ilişkinin gösterilmesinin amaçlandığı başka bir çalışma bulunmamaktadır.

Kapesitabinin doz kısıtlayıcı yan etkileri karın ağrısı, mide bulantısı, diyare, stomatit ve el-ayak sendromudur (Reigner ve ark. 2001). Çalışmamızda kapesitabine ait olan yan etkiler birinci siklusun sonununda onkolog hekim tarafından değerlendirilmiştir. Çalışma grubumuzda en sık görülen yan etkiler diyare, asteni, anemi ve emezistir. El-ayak sendromu ve stomatit ilk siklusun sonunda hiçbir hastada gözlenmemiştir. Çalışma grubumuzda sık görülen yan etkiler ile genotipler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yine çalışmaya katılan hastaların sayısının yetersiz olması genotipler ile yan etkiler arasındaki ilişkinin gösterilememesinin en önemli nedeni olabilir.

Bugüne kadar yapılan bazı çalışmalarda, kapesitabinin aktivasyonunda rol alan CES enzimlerinde görülen SNP'ler ile kapesitabinin etkisi ve toksisitesi arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

Hamzic ve ark. tarafından yürütülen, kapesitabin tedavisi alan 144 hastanın katıldığı çalışmada CES1 ve CDA enzimlerinde görülen polimorfizmler analiz edilmiştir. CES1 c.690+129delC (rs3217164) ve c.1165-41C>T (rs2244614) genel kapesitabin toksisitesi ile ilişkili bulunmuştur. CES1 enziminde görülen polimorfizm ve kapesitabine bağlı genel toksisite ilişkisinin ilk defa bu çalışma ile gösterildiği belirtilmiştir (Hamzic ve ark 2017). Fakat bunun tersine Pellicer ve ark. tarafından yürütülen, 301 kolorektal kanser hastasının katıldığı çalışmada sekiz enzim (CDA, DPYD, ENOSF1, CES1, TYMS, SLC22A7, TYMP, ve UMPS) yirmi üç farklı SNP açısından analiz edilmiş ve CES1 enzimi ile yan etkiler arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Pellicer ve ark. 2017). Bu da CES1 enzimi ve farklı SNP'lerin kapesitabinin etkinliği ve toksisitesi arasında ilişkinin değerlendirildiği daha fazla hasta sayısının dahil edildiği yeni çalışmalar ile desteklenmesi gerekliliğini ortaya koymuştur.

Yine farklı bir izoform olan CES2 enzimi ile kapesitabin tedavisi arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmalar da yürütülmüştür. İlerlemiş meme ve kolorektal kanser hastası toplam 136 gönüllünün katıldığı bir çalışmada, CES2 geninde görülen en az iki polimorfizm, kapesitabin toksisitesi ve etkililiği ile ilişkili bulunmuştur. CES2

rs11075646 mutasyonu ile kapesitabinin etkililiği arasında ilişki raporlanmıştır. CES2 5' UTR -823 G-alleli taşıyanlar tedaviye yüksek oranda cevap vermiş (59 vs 32%, $p = 0.015$) ve daha uzun TTP (8,7 vs 5,3 ay, $p = 0,014$) göstermiştir. CES2 rs8192924 polimorfizmi ise 3-4. derece diyare görülme sıklığı ile ilişkili olduğu halde istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p=0,09$) (Ribelles ve ark. 2008).

Caronia ve ark. tarafından yürütülen, toplam 130 meme ve kolorektal kanser hastasının katıldığı çalışmada, beş enzim (CDA, DPYD, CES2, TYMP, TYMS) toplam on üç farklı SNP açısından analiz edilmiştir. CES2 polimorfizmi ile el-ayak sendromu arasında önemli bir ilişki bulunamamıştır (Caronia ve ark. 2011). 195 meme kanseri hastasının katıldığı çalışmada ise, CES2, CDA ve TYMP enzimlerinde görülen polimorfizmler değerlendirilmiş ve CES2 enziminde görülen bir polimorfizm (rs11075646) el-ayak sendromu görülme sıklığında artış ile ilişkili bulunmuştur (Martin ve ark. 2015).

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar doğrultusunda, hastalar arasında farklılık gösteren CES1 enzimidaki mutasyonlar ile kapesitabinin vücuttaki toplam maruziyeti ve yan etkileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Yukarıda da belirttiğimiz gibi bunun en önemli nedeni çalışmaya dahil edilen hasta sayının yeterli olmaması olabilir. Gerek kapesitabin gerekse diğer substrat ilaçların etkinlik ve toksisitesinin CES1 enzimidaki SNP'ler ile ilişkisinin değerlendirildiği diğer çalışmalarda da bu ilişki tam olarak ortaya konamazken daha fazla hastanın dahil edildiği yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır. Bu bağlamda ilk kez CES1 enzimidaki rs8192950 mutasyonu ile kapesitabinin farmakokinetiği ve yan etkileri arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bu çalışmamızın yeni çalışmalara yön vereceğini düşünmekteyiz. Ayrıca kanser hastalarında tedavinin bireyselleştirilmesi için yürütülen farmakogenetik çalışmalara da temel teşkil edeceğini ön görmekteyiz

KAYNAKLAR

- Abramyuk, A., Tokalov, S., Zophel, K., Koch, A., Szluha, LK., Gillham, C. ve ark. (2009). Is pretherapeutical FDG-PET/CT capable to detect high risk tumor subvolumes responsible for local failure in non-small cell lung cancer; Radiotherapy and oncology. *Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 91, 399-404.
- American Cancer Society. (2014, Haziran). *Evolution of Cancer Treatments: Surgery*. Erişim 28.04.2018, <https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/history-of-cancer/cancer-treatment-surgery.html>.
- Amstutz, U., Froehlich, T.K. ve Largiadèr C.R. (2011). Dihydropyrimidine dehydrogenase gene as a major predictor of severe 5-fluorouracil toxicity. *Pharmacogenomics*, 12(9), 1321-1336.
- Anderson, N. ve Lokich, J. (1992). Controversial issues in 5-fluorouracil infusion use. Dose intensity, treatment duration, and cost comparisons. *Cancer*, 70, 998-1002.
- Bhosle, J. ve Hall, G. (2006). Principles of cancer treatment by chemotherapy, *Surgery (Oxford)*, 24(2), 66-69.
- Caronia, D., Martin, M., Sastre, J., Torre, J., García-Saenz, J.A., Alonso M.R. ve ark. (2011). A Polymorphism in the Cytidine Deaminase Promoter Predicts Severe Capecitabine-Induced Hand-Foot Syndrome. *Clinical Cancer Research*, 17(7), 2006–2013.
- Carter, B.W., Bhosale, P.R. ve Yang, W.T. (2018). Immunotherapy and the Role of Imaging. *Cancer*, 124(14), 2906-2922.
- Ciccolini, J., Gross, E., Dahan, L., Lacarelle, B. ve Mercier, C. (2010). Routine dihydropyrimidine dehydrogenase testing for anticipating 5-fluorouracil-related severe toxicities: hype or hope? *Clinical Colorectal Cancer*, 9(4), 224-228.
- Cortejoso, L., García, M.I., García-Alfonso, P., Grávalos, C., Robles, L., González-Haba, E., ve ark. (2014). Validation of genetic polymorphisms associated to the toxicity of chemotherapy in colorectal cancer patients. *Farmacia Hospitalaria*, 38, 283–290.

Crona, D.J., Ramirez, J., Qiao, W., de Graan A.J., Ratain, M.J., van Schaik, R.H. ve ark. (2016). Clinical validity of new genetic biomarkers of irinotecan neutropenia: an independent replication study. *The Pharmacogenomics Journal*, 16(1), 54-59.

Daniele, G., Gallo, M., Piccirillo, C., Giordano, P., D'Alessio, A., Del Giudice, A. ve ark. (2013). Pharmacokinetic evaluation of capecitabine in breast cancer. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 9(2), 225-235.

Falvella, F.S., Caporale, M., Cheli, S., Martinetti, A., Berenato, R., Maggi, C., ve ark. (2015). Undetected toxicity risk in pharmacogenetic testing for dihydropyrimidinedehydrogenase. *International Journal of Molecular Sciences*, 16, 8884–8895.

Farkouh, A., Ettlinger, D., Schueller, J., Georgopoulos, A., Scheithauer, W. ve Czejka, M. (2010). A rapid and simple HPLC assay for quantification of capecitabine for drug monitoring purposes. *Anticancer Research*, 30(12), 5207-5211.

FDA (2018, Mart). *Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling*. U.S. Food & Drug Administration - Pharmacogenomics: Overview of the Genomics and Targeted Therapy Group. Erişim 28.10.2018. <https://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ucm572698.htm>.

García-González, X., Cortejoso, L., García, M.I., García-Alfonso, P., Robles, L., Grávalos, C. ve ark. (2015). Variants in CDA and ABCB1 are predictors of capecitabine related adverse reactions in colorectal cancer. *Oncotarget*, 6(8), 6422-6430.

Gelmon, K., Chan, A. ve Harbeck, N. (2006). The role of capecitabine in first line treatment for patients with metastatic breast cancer. *The Oncologist*, 11(1), 42-51.

Geshi, E., Kimura, T., Yoshimura, M., Suzuki, H., Koba, S., Sakai, T. ve ark. (2005). A single nucleotide polymorphism in the carboxylesterase gene is associated with the responsiveness to imidapril medication and the promoter activity. *Hypertension Research*, 28(3), 719–725.

Gieschke, R., Burger, H.U., Reigner, B., Blesch, K.S. ve Steimer, J.L. (2003). Population pharmacokinetics and concentration-effect relationships of capecitabine metabolites in colorectal cancer patients. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 55(3), 252–263.

- Hamzic, S., D, Kummer., S, Milesi, D., Mueller, M., Joerger, S., Aebi S. ve ark. (2017). Novel Genetic Variants in Carboxylesterase 1 Predict Severe Early-Onset Capecitabine-Related Toxicity. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 102(5), 796-804.
- Iacovelli, R., Pietrantonio, F., Palazzo, A., Maggi, C., Ricchini, F., De Braud F. ve ark. (2014). Incidence and relative risk of grade 3 and 4 diarrhoea in patients treated with capecitabine or 5-fluorouracil: a meta-analysis of published trials. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 78(6), 1228–1237.
- Ichikawa, W., Uetake, H., Shiota, Y., Yamada, H., Takahashi, T., Nihei, Z., ve ark. (2003). Both gene expression for orotate phosphoribosyl-transferase and its ratio to dihydropyrimidine dehydrogenase influence outcome following fluoropyrimidine-based chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *British Journal of Cancer*, 89, 1486-92.
- Judson, I.R., Beale, P.J., Trigo, J.M., Aherne, W., Crompton, T., Jones, D., Bush, E., Reigner, B. (1999). A human capecitabine excretion balance and pharmacokinetic study after administration of a single oral dose of 14C-labelled drug. *Investigational New Drugs*, 17(1), 49-56.
- Kim S.R., Nakamura T., Saito Y., Sai K., Nakajima T., Saito H. ve ark. (2003). Twelve novel single nucleotide polymorphisms in the CES2 gene encoding human carboxylesterase 2 (hCE-2). *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 18(5), 327-332.
- Koçak, S., Çelik, L., Özbaş, S., Sak, S., Tükün, A. ve Yalçın, B. (2011). Meme Kanserinde Risk Faktörleri, Riskin Değerlendirilmesi ve Prevansiyon: İstanbul 2010 Konsensus Raporu. *The Journal of Breast Health*, 7 (2), 47-67.
- Koukourakis, G.W., Kouloulis, V., Koukourakis, M.J., Zacharias, G.A., Zabatis, H. ve Kouvaris, J. (2008). Efficacy of the Oral Fluorouracil Pro-drug Capecitabine in Cancer Treatment: a Review. *Molecules*, 13, 1897-1922.
- Kutluk, T. ve Kars, A. (2001). *Kanser Konusunda Genel Bilgiler*. T.C Sağlık Bakanlığı Kanser ve Savaş Daire Başkanlığı Kurumu Yayınları.
- Lam, S.W., Guchelaar, H.J., Boven, E. (2016). The role of pharmacogenetics in capecitabine efficacy and toxicity. *Cancer Treatment Reviews*, 50, 9-22.

Langmann, T., Becker, A., Aslanidis, C., Notka, F., Ullrich, H., Schwer H. ve ark. (1997). Structural organization and characterization of the promoter region of a human carboxylesterase gene. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1350, 65–74.

Lewis, J.P., Horenstein, R.B., Ryan, K., O'Connell, J.R., Gibson, Q., Mitchell, B.D. ve ark. (2013). The functional G143E variant of carboxylesterase 1 is associated with increased clopidogrel active metabolite levels and greater clopidogrel response. *Pharmacogenetics and Genomics*, 23(1), 1-8.

Lièvre, A., Ouine, B., Canet, J., Cartier, A., Amar, Y., Cacheux, W. ve ark. (2017). Protein biomarkers predictive for response to anti-EGFR treatment in RAS wild-type metastatic colorectal carcinoma. *British Journal of Cancer*, 117(12), 1819-1827.

Lynch, H.T. ve de la Chapelle, A. (2003). Hereditary colorectal cancer. *The New England Journal Of Medicine*, 348, 919-932.

Marsha S., Xiao M., Yu J., Ahluwalia R., Minton M., Freimutha R.R. ve ark. (2004). Pharmacogenomic assessment of carboxylesterases 1 and 2. *Genomics* 84, 661–668.

Martin, M., Martínez, N., Ramos, M., Calvo, L., Lluch, A., Zamora, P. ve ark. (2015). Standard versus continuous administration of capecitabine in metastatic breast cancer (GEICAM/2009-05): a randomized, non inferiority phase II trial with a pharmacogenetic analysis. *Oncologist*, 20(2), 111–112.

Matuo, R., Sousa, F.G., Escarqueil, A.E. Grivicich, I., Garcia-Santos, D., Chies, J.A., ve ark. (2009). 5-Fluorouracil and its active metabolite Fdump cause DNA damage in human SW620 colon adenocarcinoma cell line. *Journal of Applied Toxicology*, 29(4), 308-316.

McLeod, HL. ve Yu J. (2003). Cancer pharmacogenomics: SNPs, chips, and the individual patient. *Cancer Investigation*, 21, 630-640.

Meulendijks, D., Van Hasselt, J.G., Huitema, A.D., Van Tinteren, H., Deenen, M.J., Beijnen, J.H. ve ark. (2016). Renal function, body surface area, and age are associated with risk of early-onset fluoropyrimidine-associated toxicity in patients treated with capecitabine-based anticancer regimens in daily clinical care. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 54, 120–130.

Midgley, R. ve Kerr, DJ. (2009). Capecitabine: have we got the dose right? *Nature Clinical Practice Oncology*, 6(1), 17–24.

Miwa, M., Ura, M., Nishida, M., Sawada, N., Ishikawa, T., Mori, K. ve ark. (1998). The Design and Synthesis of a New Tumor-Selective Fluoropyrimidine Carbamate, Capecitabine, which Generates 5-Fluorouracil Selectively in Tumours by Enzymes Concentrated in Human Liver and Cancer Tissue. *European Journal of Cancer*, 34(8), 1270-1281.

Mujoo, K., Hunt, C.R., Pandita, R.K., Ferrari, M., Krishnan, S., Cooke, J.P. (2018). ve ark. Harnessing and Optimizing the Interplay between Immunotherapy and Radiotherapy to Improve Survival Outcomes. *Molecular Cancer Research: MCR*, 16(8), 1209-1214.

National Cancer Institute (2014, Ağustos). *Targeted Therapy to Treat Cancer*. Erişim 28.04.2018. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies>.

National Cancer Institute (2015, Nisan). *Cancer Treatment*. Erişim 01.04.2018. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment>

National Cancer Institute (2015, Nisan). *Hormone Therapy to Treat Cancer*. Erişim 28.04.2018. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/hormone-therapy>.

National Cancer Institute (2018, Haziran). *Capecitabine*. Erişim 04.11.2018, <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/fda-capecitabine>.

National Cancer Institute (2018, Mayıs). *Immunotherapy to Treat Cancer*. Erişim 28.04.2018. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/immunotherapy>.

National Cancer Institute (2018, Mayıs). *Radiation Therapy to Treat Cancer*. Erişim 28.04.2018. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/radiation-therapy>.

National Cancer Institute. (2018, Mart). PDQ Cancer Information Summaries. Colorectal Cancer Prevention. PDQ Screening and Prevention Editorial Board. Erişim 10.09.2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65938>.

National Cancer Institute. (2018, Temmuz). PDQ Cancer Information Summaries. Genetics of Breast and Gynecologic Cancers. PDQ Cancer Genetics Editorial Board. Erişim 10.07.2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65767>.

National Center for Biotechnology Information (2018, Kasım). *Capecitabine*. Erişim 04.11.2018, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/capecitabine>.

National Comprehensive Cancer Network (2018, Mart). *Breast Cancer*. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 1-2018. Erişim 28.04.2018. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.

National Comprehensive Cancer Network (2018, Mart). *Colon Cancer*. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 1-2018. Erişim 28.04.2018. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.

Naughton, M. (2010). Evolution of capecitabine dosing in breast cancer. *Clinical Breast Cancer*, 10(2), 130–135.

Nemoda, Z., Angyal, N., Tarnok, Z., Gadoros, J. ve Sasvari-Szekely, M. (2009). Carboxylesterase 1 gene polymorphism and methylphenidate response in ADHD. *Neuropharmacology*, 57, 731–733.

Oh, J., Lee, S., Lee, H., Cho, J.Y., Yoon, S.H., Jang, I.J. ve ark. (2017). The novel carboxylesterase 1 variant c.662A>G may decrease the bioactivation of oseltamivir in humans. *PLoS One*, 12(4), e0176320.

O'Neil, M.J. (Ed.) (2006). *The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals*. New Jersey: Merck and Co., Inc.

Paré, G., Eriksson, N., Lehr, T., Connolly, S., Eikelboom, J., Ezekowitz, M.D. ve ark. (2013). Genetic Determinants of Dabigatran Plasma Levels and Their Relation to Bleeding. *Circulation*, 127(13), 1404-1412.

Pellicer, M., García-González, X., García, M.I., Robles, L., Grávalos, C., García-Alfonso, P. ve ark. (2017). Identification of new SNPs associated with severe toxicity to capecitabine. *Pharmacological Research*, 120, 133-137.

Petrelli, F., Cabiddu, M. ve Barni, S. (2012). 5-Fluorouracil or capecitabine in the treatment of advanced colorectal cancer: a pooled-analysis of randomized trials. *Medical Oncology*, 29(2), 1020–1029.

Pfizer. (1996). *CAMPTOSAR (Irinotecan) Injection, intravenous infusion*. Erişim 28.10.2018. <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=533>.

- Piedbois, P., Rougier, P., Buyse, M., Pignon, J., Ryan, L., Hansen, R. ve ark. (1998). Meta Analysis Group in Cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 16(1), 301-308.
- Polk A., Vaage-Nilsen, M., Vistisen, K. ve Nielsen, DL. (2013). Cardiotoxicity in cancer patients treated with 5-fluorouracil or capecitabine: a systematic review of incidence, manifestations and predisposing factors. *Cancer Treatment Reviews*, 39(8), 974–84.
- Reigner, B., Blesch, K. ve Weidekamm, E. (2001). Clinical Pharmacokinetics of Capecitabine. *Clinical Pharmacokinetics*, 40(2), 85–104.
- Renahan, A.G., Tyson, M., Egger, M., Heller, R.F. ve Zwahlen, M. (2008). Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*, 371, 569-578.
- Ribelles, N., Lopez-Siles, J. ve Sanchez, A., Gonzalez, E., Sanchez, M.J. ve Carabantes, F. (2008). A Carboxylesterase 2 Gene Polymorphism as Predictor of Capecitabine on Response and Time to Progression. *Current Drug Metabolism*, 9(4), 336-343.
- Rudek, M.A., Connolly, R.M., Hoskins, J.M., Garrett-Mayer, E., Jeter, S.C., Armstrong, D.K. ve ark. (2013). Fixed-dose capecitabine is feasible: results from a pharmacokinetic and pharmacogenetic study in metastatic breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 139(1), 135-43.
- Saif, M.W. ve Chu, E. (2008). *Antimetabolites*. In: DeVita, Hellman, and Rosenberg's: *Cancer; Principles & Practice of Oncology*, 8th Ed. 1. Philadelphia.
- Saif, M.W., Ezzeldin, H., Vance, K., Sellers, S. ve Diasio, R.B. (2007). DPYD*2A mutation: the most common mutation associated with DPD deficiency. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 60(4), 503–507.
- Shimma, N., Umeda, I., Arasaki, M., Murasaki, C., Masubuchi, K., Kohchi, Y., ve ark. (2000). The Design and Synthesis of a New Tumor-Selective Fluoropyrimidine Carbamate, Capecitabine. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 8, 1690-1706.

Shindoh, H., Nakano, K., Yoshida, T. ve Ishigai, M. (2011). Comparison of in vitro metabolic conversion of capecitabine to 5-FU in rats, mice, monkeys and humans toxicological implications. *The Journal of Toxicology Sciences*, 36(4), 411-422.

Sudhakar, A. (2009). History of Cancer, Ancient and Modern Treatment Methods. *Journal of Cancer Science & Therapy*, 1(2), 1-4.

Sun, W. (2010). Evolution of capecitabine dosing in colorectal cancer. *Clinical Colorectal Cancer*, 9(1), 31-39.

T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. (2018). *Türkiye Kanseri İstatistikleri 2015*. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Erişim 26.10.2018, https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2015.pdf.

Tarkiainen, E.K., Backman, J.T., Neuvonen, M., Neuvonen, P.J., Schwab, M. ve Niemi, M. (2012). Carboxylesterase 1 polymorphism impairs oseltamivir bioactivation in humans. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 92(1), 68-71.

Tarkiainen, E.K., Tornio, A., Holmberg, M.T. Launiainen, T., Neuvonen, P.J., Backman, J.T. ve ark. (2015). Effect of carboxylesterase 1 c.428G > A single nucleotide variation on the pharmacokinetics of quinapril and enalapril. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 80(5), 1131-1138.

Thorn, C.F., Marsh, S., Carrillo M.W., McLeod H.L., Klein, T.E. ve Altman, R.B. (2011). PharmGKB summary: fluoropyrimidine pathways. *Pharmacogenetics and Genomics*, 21(4), 237-242.

Türker, A. ve Kayaalp, O. (2009). *Kanser Kemoterapisinin Esasları ve Antineoplastik İlaçlar. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. (12th ed.). Ankara: Pelikan Yayıncılık.

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) (2000, Mart) *Nolvadex 20 mg Film Tablet Kısa Ürün Bilgisi*. Erişim Erişim 01.11.2018. <https://www.titck.gov.tr/PortalAdmin/Uploads/KubKT/c7b585f596815.pdf>

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) (2002, Mayıs). *Xeloda Roche 500 mg Film Kaplı Tablet Kısa Ürün Bilgisi*. Erişim 20.11.2017. <https://www.titck.gov.tr/PortalAdmin/Uploads/KubKT/0601eae764897.pdf>

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) (2010, Şubat). *5-Fluorouracil “Ebewe” 500 mg/10 ml enjektabl çözelti içeren flakon Kısa Ürün Bilgisi*. Erişim 01.11.2018. <https://www.titck.gov.tr/PortalAdmin/Uploads/KubKT/4137b60044389.pdf>

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) (2013, Ağustos). *Erbix 100 mg/20 mL iv infüzyon için çözelti içeren flakon Kısa Ürün Bilgisi*. Erişim 28.10.2018. <https://www.titck.gov.tr/PortalAdmin/Uploads/KubKT/QBEI0Pw28mT9u.pdf>

Walko, C.M. ve Lindley, C. (2005). Capecitabine: a review. *Clinical Therapeutics*, 27(1), 23-44.

Weng, L., Zhang, L., Peng, Y., ve Huang, R.S. (2013). Pharmacogenetics and pharmacogenomics: a bridge to individualized cancer therapy. *Pharmacogenomics*, 14(3), 315–324.

World Health Organization - International Agency for Research on Cancer. (2018, Eylül). *Breast*. Erişim 06.11.2018. <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>.

World Health Organization - International Agency for Research on Cancer. (2018, Eylül). *Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2018, worldwide, males, all ages*. Erişim 06.11.2018. http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2018&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=asr&sex=1&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmssc=1&include_nmssc_other=1&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Afalse%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&orientation=horizontal&type_sort=0&type_nb_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D&population_group_globocan_id=.

Xiao, F.Y., Luo, J.Q., Liu, M., Chen, B.L., Cao, S., Liu ZQ ve ark. (2017). Effect of carboxylesterase 1 S75N on clopidogrel therapy among acute coronary syndrome patients. *Scientific Reports*, 7(1), 7244.

Zhao, Z., Li, X., Sun, S., Mei, S., Ma, N., Miao, Z ve ark. (2016). Impact of genetic polymorphisms related to clopidogrel or acetylsalicylic acid pharmacology on clinical outcome in Chinese patients with symptomatic extracranial or intracranial stenosis. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 72(10), 1195-1204.

Zhu, H.J., Langaee, T.Y., Gong, Y., Wang, X., Pepine, C.J., Cooper-DeHoff, R.M. ve ark. (2016). CES1P1 variant -816A>C is not associated with hepatic carboxylesterase 1 expression and activity or antihypertensive effect of trandolapril. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 72(6), 681-687.

Zhu, H.J., Patrick, K.S., Yuan, H.J., Wang, J.S., Donovan, J.L., DeVane, C.L. ve ark. (2008). Two CES1 gene mutations lead to dysfunctional carboxylesterase 1 activity in man: clinical significance and molecular basis. *American Journal of Human Genetics*, 82(6), 1241–1248.

ETİK KURUL KARARI



SAYI: ATADEK-2015/9
KONU: Etik Kurul Kararı

Sayın, Ecz. Merve Kurtan, Doç.Dr. Taner Korkmaz ve Yrd. Doç.Dr. Zeliha Pala Kara

Sorumluğunu yürüttüğünüz “Meme veya kolorektal kanserli hastalarda karboksisterez 2 enzimi polimorfizmi ile kapesitabinin farmakokinetiği ve yan etki görülme sıklığı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi” başlıklı proje 20.08.2015 tarih 2015/9 Sayılı Atadek Kurul Toplantısında görüşülmüş olup 2015-9/13 karar numarası ile tıbbi etik yönden uygun bulunmuştur.



Prof.Dr. İsmail Hakkı ULUS
ATADEK Kurul Başkanı

ACIBADEM ÜNİVERSİTESİ
TIBBİ ARAŞTIRMALAR DEĞERLENDİRME KURULU (ATADEK)

Etik onay istenen tıbbi araştırmanın başlığı:

Meme veya kolorektal kanserli hastalarda karboksisterez 2 enzimi polimorfizmi ile kapasitabinin farmakokinetiği ve yan etki görülme sıklığı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Etik onay istenen tıbbi araştırmanın yürütücüsü (sorumlusu):

Ecz. Merve Kurtan – Doç.Dr. Taner Korkmaz – Yrd.Doç.Dr. Zeliha Pala Kara

Karar:

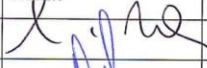
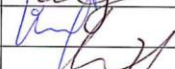
Kabul (Etik olarak uygun) (✓)

Revizyon ()*

Etik olarak uygun değil ()**

Toplantı Tarihi: 20/08/2015

Karar Numarası: 2015-9/13

		Karara	Karara
Kurul Üyesi-Unvan Ad-Soyad	İmza	Katılıyorum	Katılmıyorum***
Prof. Dr. İsmail Hakkı Ulus (Başkan)		(✓)	()
Prof. Dr. Güldal Süyen (Başkan Yrd)		(✓)	()
Prof.Dr. Mert Ülgen		(✓)	()
Doç.Dr. Ükke Karabacak		(✓)	()
Doç.Dr. A.Elif Eroğlu Büyüköner		(✓)	()
Doç.Dr. Berrin Karadağ		(✓)	()
Yrd.Doç.Dr. Erdal Coşgun		(✓)	()
Yrd.Doç.Dr. Fatih Artvinli		()	()
Yrd.Doç.Dr. Günseli Bozdoğan		(✓)	()

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

MEME VEYA KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARDA KARBOKSİESTERAZ ENZİMİ POLİMORFİZMİ İLE KAPESİTABİNİN FARMAKOKİNETİĞİ VE YAN ETKİ GÖRÜLME SIKLIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MEME VEYA KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARDA KARBOKSİESTERAZ ENZİMİ POLİMORFİZMİ İLE KAPESİTABİNİN FARMAKOKİNETİĞİ VE YAN ETKİ GÖRÜLME SIKLIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

YÜKSEK LİSANS

MERVE KURTAN YÜKSEL

İme Sayısı: 13948

Text only Report High Resolution

Eslemlere Genel Bakış

%9

1	www.ilacsorgulama.net	%2
2	"Breast Cancer", Spring...	%2
3	Adrienne G. Waks, Eric...	%1
4	Olivier Nazarene Univer...	%1
5	www.rachet.com.tr	%1
6	acikerlesim.deu.edu.tr	%<1
7	polen.itu.edu.tr	%<1
8	TechKnowledge Turkey...	%<1
9	"Swiss Med. J. 2016 a...	%<1
10	fr.scribd.com	%<1
11	www.pharmgkb.org	%<1
12	University of Warwick...	%<1

Activate Windows

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Merve	Soyadı	Kurtan Yüksel
Doğ.Yeri	İstanbul	Doğ.Tar.	13.02.1987
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	36748650054
Email	kurtanmerve@gmail.com	Tel	0536 368 2070

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Lisans	İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2011
Lise	Üsküdar Kandilli Kız Lisesi	2005

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Medikal Bilgilendirme Uzmanı	Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti.	2 yıl (2016-2018)
2.	Sorumlu Eczacı	Acıbadem Sağlık Grubu	3 yıl (2013-2016)
3.	Eczacı	Acıbadem Sağlık Grubu	2 yıl (2011-2013)

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi	53,75	-

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	76,49	-	-
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	Çok iyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Kurtan M., Kurtoğlu S., Melikoğlu G. (2014). Kamptotesin. Marmara Pharmaceutical Journal 18, 85-100.

Özel İlgi Alanları (Hobileri):

Pilates, latin dansları, tenis.