# Radyoterapi ve Hipoksiyle Başa Çıkma Tedavileri

## Radiotherapy and Treatments for Overcoming Hypoxia

Eren ÇETİN[a],
M. Ertuğrul ŞENTÜRK[a]

[a]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi ABD, Ankara, TÜRKİYE

Yazışma Adresi/*Correspondence:*
Eren ÇETİN
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi ABD, Ankara, TÜRKİYE
drerencetin@hotmail.com

**ÖZET** Radyoterapi birçok kanser tipinin yönetiminde kritik bir rol üstlenmektedir. Radyoterapinin sitotoksik etkileri ortam oksijenine önemli oranda bağımlılık göstermektedir. Hipoksi birçok solid kanser tipinde sıklıkla gözlenmektedir. Bu tümörler radyorezistans özellikler sergilemektedir. Tümör hipoksisini yenmek için birçok yöntem denenmiştir. Bu tedaviler ile umut veren bazı sonuçlar alınmış olsa da hiçbir ajan klinik kullanım alanı bulamamıştır. Yeni geliştirilen HIF inhibitörleri gelecek için ümit vaat etmektedir. Bu çalışmada geçmişten günümüze hipoksiyi modife etmek için kullanılan ajanlar derlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Radyoterapi; hipoksi

**ABSTRACT** Radiotherapy takes an active role in management of many cancer types. The cytotoxic effects of radiotherapy considerably depend on tissue oxygen levels. Hypoxia is frequently observed in many types of solid cancer. Radioresistancy is an important problem in hypoxic tumors. Many different treatment methods have been explored to overcome tumor hypoxia. Although, in preclinical and some clinical studies, encouraging results have been observed by these agents, none of them would be routinely use in clinical practice. A novel approach, HIF inhibition, promises a hope. In this study, agents used for hypoxic modification from past to future were reviewed.

**Keywords:** Radiotherapy; hypoxia

İyonizan radyasyon birçok malign tümörün yönetiminde sıklıkla kullanılan bir antitümör ajandır. İyonizan radyasyonun biyolojik etkinliği birçok klinik ve farmakolojik durumdan etkilenir. Ortamın oksijen varlığı ve düzeyi ise en önemli etkenlerden biridir.[1] Oksijen radyasyonun indirekt etkilerine aracılık eden serbest radikallerin sebep olduğu hasarı sabitleyen bir ajandır. Buna oksijenin fiksasyon etkisi denir ve hipoksi mevcut ise oluşan DNA hasarı daha onarılabilir olmaktadır.[2] Bu sebeple doku hipoksisi radyorezistansın en önemli sebeplerinden biridir. Hipoksik durumun tespiti ve oksijenizasyonun arttırılması radyasyondan elde edilecek faydanın optimal olması için kritiktir. Bu derlemede literatürdeki verilerle desteklenerek geçmişten günümüze hipoksiyi yenmek için kullandığımız araçları özetlemeyi amaçladık.

## TÜMÖR HİPOKSİSİ VE RADYOREZİSTANSIN MEKANİZMASI

Radyasyonun biyolojik sonuçlarının ortaya çıkması yılları bulsa da etkinin ortaya çıkışı radyasyonun ilk uygulandığı andaki kısa sürede oluşan hücresel mekanizmalara bağımlıdır. Radyasyonun biyolojik aktarımı son noktada DNA etkileri ile oluşmaktadır. İyonizan radyasyon her ne kadar DNA üzerinde direkt hasar oluştursa da, klinikte kullanılan radyasyon enerjileri çoğunlukla DNA üzerinde etkilerini indirekt mekanizmalar ile oluşturur. Radyasyonun indirekt mekanizmasında radyasyonun absorbe olması ile başlayan

**KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:**
Çetin E, Şentürk ME. Radyoterapi ve hipoksiyle başa çıkma tedavileri. Karahacıoğlu E, Çetin E, editörler. Radyoterapiyle Eşzamanlı Tedaviler ve Güncel Yaklaşımlar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.30-5.

süreçte radyasyon dokuya ait kritik olmayan atomlarla etkileşir ve enerjisini onlara aktarır. Özellikle su ile etkileşim sonucunda oluşan serbest radikaller radyasyonun biyolojik etkilerinin çoğunluğuna aracılık eder. Fakat serbest radikallerin oluşturduğu hasar oksijen yokluğunda daha az güçlüdür, antioksidan mekanizmalara daha duyarlıdır ve etkileri daha kolay tamir edilebilirdir. Bu durumda hücrenin hayatta kalma ihtimali daha yüksektir. Oksijenin bu serbest radikallerle etkileşerek sağladığı daha güçlü ve kalıcı etkiye oksijenin fiksasyon etkisi denir.[1,3]

Oksijen seviyesi normal dokulardaki 40-60 mmHg seviyesine karşın kanserli dokularda sıklıkla 5-10 mmHg seviyesinin altındadır.[4] Fizyolojik düzeylerin altındaki bu oksijenizasyon düzeyine hipoksi denir. Hipoksiye kanserli dokularda sıklıkla karşılaşılır ve tümör histolojileri arasında da farklılık gösterir.[5] Dokudaki oksijen temini ile tüketimi arasındaki regülasyonun bozulması sonucu ortaya çıkar. Hipoksi temelde iki farklı mekanizma nedeni ile ortaya çıkar. Perfüzyon ilişkili hiopksi ya da akut hipoksi yetersiz kan akımı sebepli oluşan iskemik bir hipoksidir ve kısa süreli etkindir. Reversibldir ve döngüsel özellik gösterir. Çoğunlukla vaskülarizasyondaki yapısal ve fonksiyonel anormallikler sebebi ile oluşan geçici kapanmalarla ilişkilidir. Döngüsel akut hipoksi reoksijenizasyonun sebep olduğu yüksek düzey serbest oksijen ürünlerinin oluşmasına sebep olur. Bu durumun sebep olduğu artmış hasar ve cevabında oluşan hücresel adaptasyon radyorezistans, genetik instabilite, progresyon ve metastaz ile ilişkilidir.[6] Gray ve arkadaşlarının 1950'li yıllarda tanımladığı bir diğer hipoksi mekanizması ise kronik hipoksi ya da difüzyon ilişkili hipoksidir.[7] Besleyici damarlardan mesafe olarak uzak olunması sebebi ile oluşan oksijen desteğinin yetersizliğidir. Sıklıkla büyük boyutlu tümörlerde ortaya çıkar ve özellikle 100 μm'den daha uzak yerleşimli hücrelerde kronik hipoksi hakimdir. Uzun dönem hücresel etkilere sahiptir ve genetik instabilite ve mutagenezde etkilidir. İki temel mekanizma dışında önemli olabilecek bir diğer mekanizma ise anemik hipoksidir. Özellikle <10g/dl seviyelerinin altındaki hemoglobin düzeylerinde ortaya çıkar ve oksijen transport kapasitesindeki azalma sebeplidir.

Oksijen fiksasyon etkisinin yokluğu hipokside radyoterapi direncinin başlıca sebebi olmakla birlikte bir çok mekanizma daha direnci arttırmaktadır. Düşük oksijen seviyeleri hem tümör hücresi hem de tümör mikroçevresini etkiler. Birçok intraselüler yolak hipoksi tarafından indüklenen değişiklikler için kritik bir rol üstlenir.[8] HIF-1 ve HIF-2, hipokside hücre adaptasyonunun ana medyatörleri olan oksijen duyarlı transkripsiyon faktörleridir. Düşük oksijen seviyelerinde HIF-1 düzeyleri önemli miktarda artar. HIF-1 angiogenezi, tümör enerji metabolizmasını, metastatik faktörleri, DNA tamirini düzenleyen genler gibi tümör progresyonunda önemli olan birçok genetik yolu etkiler.[9]

Hipoksinin tümör ve mikroçevresinde yaptığı değişiklikler tedavi sonuçlarını belirgin düzeyde etkilemektedir. Özellikle baş boyun kanserlerinde olmak üzere birçok farklı kanserde hipoksinin lokal tedavi yanıtlarını ve hasta sağkalım sonuçlarını negatif etkilediği gösterilmiştir.[10-12]

## HİPOKSİYLE BAŞA ÇIKMA YÖNTEMLERİ

Hipoksi halen daha radyoterapiden elde edilecek maksimum yanıt önündeki en büyük engellerden biridir. Hipoksiyi yenmek için uzun yıllardan beri birçok yöntem denenmiştir. Ama halen daha klinik faydalarının sınırlı olması ve olası toksisiteleri sebebi ile rutin klinik kullanımı olan bir yöntem bulunmamaktadır. Bununla birlikte hem geçmişten gelen yöntemlerin kullanımı hem de yeni yöntemlerin keşfi için araştırmalar ve çalışmalar devam etmektedir.[3] Uygulanan radyoterapi yönteminde yapılacak değişiklikler ile hipoksinin oluşturduğu negatif etki azaltılabileceği gibi radyoterapi ile beraber uygulanabilecek başka yöntemler de mevcuttur. En çok araştırılmış ve klinikte uygulanmış olan metod ise tümör oksijenizasyonunun arttırılmasıdır. Bu amaçla hiperbarik oksijen, hipertermi, oksijen difüzyonunu arttıran karbojen, perfüzyonu arttıran nikotinamid gibi vazoaktif ajanlar, eritropoetin, kan transfüzyonu, oksijen transportunu arttıran rekombinat hemoglobin gibi moleküller kullanılabilir. Bir diğer metod ise hipoksik hücrelerin radyasyon duyarlılığını arttıran nitroimidazol ve analogları gibi ajanlar kullanımıdır. Direkt hipoksik hücrelere sitotoksik etki amaçlayan kinon ve alkilleyici ajanlar bir diğer metoddur. Henüz araştırma aşamasında olan HIF yolağını hedef alan ajanlar ise gelecekte önemli olabilecek hipoksik modifikatörlerdendir.

### HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ

Hiperbarik oksijen tedavisi, 1-1,5 atm üzerindeki basınçlar ile kısa zamanlı sürede hastaya %100 konsantrasyonda oksijen solutulmasıdır. Normobarik düzeylerdeki plazmada çözünen oksijen konsantrasyonunu arttırarak tümör dokusuna daha fazla oksijen erişimini sağlamayı amaçlamaktadır. 1950'li yıllarda radyasyon ile beraber kullanılmaya başlanmıştır. Tümör cevabına katkısı çalışma sonuçlarında çelişkilidir. Baş boyun, serviks ve glial beyin tümörlerinde katkıları gösterilmiş olmasına rağmen birçok başka tümörde de katkısı bulunmamıştır.[13] Çelişkili sonuçlara rağmen baş boyun kanserlerinde hipoksik modifikasyon

yöntemlerini değerlendiren bir metaanalizde en etkili modifikatör olarak bulunmuştur.[11] Fakat özellikle radyoterapi ile beraber kullanımında teknik güçlükler bulunması, hasta uyumunun zor olması, beklenen düzeyde klinik fayda sağlanamaması, yan etkileri ve diğer ajanların keşfi ile rutin klinik kullanım alanı bulamamıştır. Bazı anjiogenetik ve antiinflamatuar etkileri sebebi ile radyasyon hasarını azaltmak amacı ile özellikle reirradyasyonda tercih edilebilmektedir.

## HİPERTERMİ

Tümör damarlarında vazodilatasyon yaparak oksijenizasyonu arttırmayı amaçlar. Fakat etkileri vasküler kan akımını arttırmaktan daha kompleks olabilir.[14,15] Hipertermi ile dokuda oksijen konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir.[16,17] Preklinik çalışmalarda radyasyon ile beraber kullanımı oldukça efektif görünmektedir. Yine özellikle baş boyun tümörleri olmak üzere bazı tümörlerde lokal kontrol ve sağ kalım katkısı gösterilmiştir.[14,18] Fakat hiperterminin hipoksik modifikatör olarak klinik kullanım alanı deneysel araştırmaların ötesine geçememiştir.

## KARBOJEN, NİKOTİNAMİD VE ARCON TEDAVİLERİ

Karbojen %95 oranında normobarik oksijen ile %5 karbondioksit birleşimidir. Hem saf oksijen solunması ile gelişen vazokonstriksiyonunu azaltır hem de oksijenin intratümoral difüzyonunu arttırır. Solid yüzeysel tümörlü 17 hastayı içeren bir çalışmada 12 hastada karbojen uygulandıktan sonraki ilk 10 dakikada ortanca pO2 basıncının belirgin arttığı gösterilmiştir.[19] Aksi yönde kanıtlar sunan bir çalışmada Mendenhall ve ark. baş boyun kanserli 101 hastada yalnız radyoterapi uygulaması ve karbojen ile kombinasyonunu karşılaştırmışlardır.[20] Beş yıllık sonuçlarda tedaviye karbojen eklenmesinin hiçbir katkısı gözlenmemiştir.

Karbojenin kronik hipoksi üzerindeki etkilerinin aksine nikotinamid ise fluktuasyon gösteren akut hipoksi üzerinde etkilidir.[21] Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte vazoaktif, perfüzyon kısıtlı hipoksiyi azaltan bir ajan olarak değerlendirilmektedir. Tekli kullanımdan daha çok bir kronik hipoksi modifikatörü olan karbojen ile kombine edilerek kullanılmıştır.[22] Erken dönem preklinik çalışmalarda ve faz 1-2 çalışmalarda akselere radyoterapi, karbojen ve nikotinamid (ARCON) beraber denenmiştir. Bu çalışmalar ARCON'un klinik kullanımı için efektif olabileceğini, kullanımının kolay olduğunu ve toksisite riskinin düşük olduğu yönünde sonuçlar vermiştir.[22] Fakat daha sonra yapılan bir çok randomize çalışma ise kısıtlı hasta gruplarında uygulanmıştır.[12,23] En geniş hasta gruplarından birine sahip olan bir çalışmada Janssens ve ark. 345 laringeal kanserli hastada akselere radyoterapi (AR) ve ARCON tedavisini karşılaştırmışlardır.[24] Primer sonlanım noktası olan lokal kontrolde her iki grup arasında bir farklılık gözlenmemiştir. Yine larenks koruma oranları da benzer saptanmıştır. Fakat 5 yıllık bölgesel hastalıksız sağkalım ARCON grubunda daha iyi saptanmıştır. Ayrı bir çalışmada AR veya ARCON uygulanan 272 hastanın histolojik spesmenleri EGFR ekspresyon düzeyine göre incelenmiştir.[25] ARCON uygulanan grupta düşük EGFR ekspresyon düzeyine sahip hastalar daha iyi 5 yıllık lokorejyonel kontrole sahip bulunmuştur. Bu sebeple EGFR reseptör düzeyinin ARCON tedavisi için prediktif olabileceği önerilmiştir. Yine başka bir çalışmada tedavi öncesi hemoglobin düzeylerinin ARCON tedavisi için prediktif olabileceği saptanmıştır.[23,26] Hangi hastaların ARCON tedavisinden fayda görebileceğini saptamak için daha homojen hasta gruplarında randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAN AKIMINI DEĞİŞTİREN AJANLAR

En sık kullanılan ajan pentoksifilindir. Hücre içi siklik adenozin monofosfat (cAMP) düzeylerini arttırarak etki eder. cAMP bağımlı olarak viskozite azalır, eritrosit fleksibilitesi ve tümör kan akımı artar. Hayvan çalışmalarında katkısı gözlenmiş olmasına rağmen olumlu sonuç alınamamıştır. Ayrıca yukarıda anlatılan nikotinamid de bu sınıfta değerlendirilmektedir.

Solid tümörler büyüme aşamasında yüksek angiogenetik özellikler sergilerler ve normal dokudan daha farklı bir vasküler yapılanma gösterir.[27] Tümörün geliştirdiği anormal damarlaşma hipoksinin de ana sebeplerinden biridir. Tümör angiogenezini hedef alan tedaviler hipoksik tümör bölgesi üzerinde etkili olabilir. Vaskülarizasyonu bozan ajanlar (VBA) olarak adlandırılan bir kısım hipoksik modifikatörler tubulin aracılı etkiler gösterirler. Endotelyal yapıyı değiştirirler ve permeabiliteyi arttırırlar.[28] Etkileri pentoksifilin ile zıtlık gösterir. Damar yapısındaki bozulma sonucunda tümör kan akımında azalma gözükür. Ortaya çıkan iskeminin hücre ölümüne sebep olduğu ve öncelikle oksijenden fakir dokuların hücre ölümüne gittiği düşünülmektedir. Bu etkileri sebebi ile sitotoksik etkili ajanlar olarak da değerlendirilmişlerdir.[29] Radyoterapi ile beraber kullanımında radyoterapinin aerobik hücrelerdeki etkinliği sebebi ile sinerjistik olabileceği düşünülmüştür. Bazı VBA türleri anti tümör amaçla araştırılıyor olsa da henüz klinikte radyoterapi ile beraber kullanımı araştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

## KAN TRANSFÜZYONU VE ERİTROPOETİN

Anemi kanser hastalarında sıklıkla karşılaşılan bir klinik durumdur.[30,31] Tümör ilişkili olabileceği gibi tedavi ile de

anemi derinleşebilir. Anemi daha kötü sağkalım sonuçları ile ilişkili bulunmuştur.[32] Anemik hastalarda oksijen taşıma kapasitesinin azalacak olması sebebi ile tümör hipoksisinin artması beklenir. Hemoglobin aracılı oksijen transportunun desteklenmesi tümör hipoksisini yenmek için kayda değer bir strateji olabilir. Bu amaçla ilk olarak kan transfüzyonları denenmiştir. Fakat preklinik çalışmalardan elde edilen olumlu sonuçlar az sayıdaki klinik çalışmalarda karşılık bulamamıştır.[23] Klinik pratikte kan transfüzyonu hastanın ek endikasyonu olmadığı sürece hipoksiyi modifikasyon amaçlı rutin kullanım alanı bulamamıştır.

Hemoglobin konsantrasyonunu arttırmanın bir diğer yolu eritropoetin (EPO) stimülasyonudur.[33] Orofarenks ve oral kavite tümörlü hastalarda yapılan bir ilk dönem çalışmasında Hgb düzeyi 14.5 g/dl olan hastalarda rekombinant EPO uygulamasının uygulanmayanlara göre daha iyi lokal kontrol ve genel sağkalım sonuçlarına sahip olduğu ve sonuçların hemoglobin düzeyi >14.5 g/dl olan hastalar ile benzer düzeyde olduğu saptanmıştır.[34] Fakat bunu takip eden birkaç randomize çalışmada ise katkı gözlenmediği gibi olumsuz sonuçlar da saptanmıştır.[23] Son dönem bir çalışma olan RTOG 9903 çalışmasında baş büyun skuamöz kanserli anemik hastalarda eritropoetinin lokoregyonel katkısı değerlendirilmiştir. EPO kullanılan hastalardaki 4 haftadaki ortalama 1.66 g/dl düzeyindeki hemoglobin artışına rağmen EPO kullanılmayan hastalarla karşılaştırıldığında daha iyi bir lokorejyonel kontrol gözlenmemiştir.[35] Tedavinin tromboembolik ve kardiyovasküler yan etkileri de var olması nedeni ile klinik kullanımda kabul edilmiş bir kullanımı bulunmamaktadır. Hemoglobinle karşılaştırıldığında dokuya daha kolay oksijen bırakıyor olan sentetik hemoglobin türevlerinin ise kanserli hastalarda hipoksik modifikasyon amaçlı kullanımı bu tarihe kadar mevcut değildir.

## HİPOKSİK HÜCRE RADYODUYARLAŞTIRICILARI

Nitroimidazoller olarak bilinirler. Hipoksik hücrelerde oksijen benzeri etkiler oluşturan, yavaş metabolize olan ajanlardır.[12] Elektron afinitesi yüksek olan aromatik heterosiklik di-N-oksid grupları içerirler. Nitrojen atomları oksijenin fiksasyon etkisine benzer davranarak radyoduyarlıştırıcı özellik gösterir. Nimorazol, misonidazol, etanizadol, metronidazol, pimonidazolgeçmiş yıllarda klinik düzeyde baş-boyun, serviks, akciğer gibi kanserlerde çokça çalışılmışlardır. İlk dönem çalışmalarından birinde serviks kanserli 183 hastada pimonidazol denenmiştir.[36] Fakat bu çalışmada kontrol ve sağkalım sonuçları radyoterapi ile beraber pimodazol alan grupta daha kötü bulunmuştur. Yakın dönemlerde etanidazol için baş boyun tümörlerinde RTOG ve EORTC için yapılan iki çalışmada da yine bir katkı gösterilememiştir.[37,38] Misonidazol ile baş boyun tümörlü hastalarda yapılan DAHANCA 2 çalışmasında da hastaların tamamı değerlendirildiğinde misonidazol 5 yıllık lokorejyonel ek bir katkı sağlamamıştır.[39] Fakat bu çalışmada hasta popülasyonu oldukça heterojendir. Farenks kanserli hastalar ayrı değerlendirildiğinde misonidazol kullanımı lokorejyonel katkı göstermiştir. Bununla birlikte misonidazol ile plasebo grubuna göre belirgin şekilde daha fazla nörotoksisite ve dermotoksisite gözlenmiştir. Daha az etkinliği olmasına rağmen yine daha az toksisiteye sahip olan nimorazol ise DAHANCA 5-85 çalışmasında araştırılmıştır.[40] Yine baş boyun kanserli hastalarda yapılan çalışmada nimorazol hem tümör kontrolünde katkı sağlamış hem de daha iyi hastalıksız sağkalım elde etmiştir. Yakın dönem denebilecek iki çalışmada da nitroimidazol türevleri olan sanazol ve doranidazol için sırasıyla serviks ve pankreas kanseri için katkı sağladıkları gösterilmiştir.[41,42] Akselere radyoterapi ile nimorazol beraber kullanımını değerlendiren diğer bir çalışma olan IAEA-HypoX çalışması yetersiz hasta alımı nedeni ile 2014 yılında erken olarak sonlandırılmıştır.[43] Az sayıdaki hastada yapılan karşılaştırmada nimorazolun lokorejyonel katkı sağlayabileceğini söylemişlerdir. Bu ajanların olası katkıları mevcut olmasına rağmen eş zamanlı kullanılan kemoterapotiklere göre daha etkili görünmemeleri sebebi ile klinik kullanım alanı bulamamışlardır.

## HİPOKSİK HÜCRE SELEKTİF SİTOTOKSİK AJANLAR

Normoksik ortamda inert davranan bu moleküller, hipoksi ortamda redüksiyona uğrayarak etkinlik kazanan ön ilaçlardır. Bu sebeple biyoredüktif önilaçlar olarak da adlandırılırlar. Nitro, kinon, aromatik-alifatik N-oksit ya da geçiş metali gibi bir grup içerirler.[44] İlk örnekleri mitomisin-c'dir. Fakat hipoksik selektifliği düşüktür ve klinik çalışmalarda net bir etkinlik göstermemiştir. En çok bilinen ve araştırılanlardan biri aromatik N-oksit içeren tirapazamindir. Faz 2 ve 3 klinik çalışmalarda belirgin bir katkısı gözlenmemiştir.[45] Yine yukarıda anlatılan nitroimidazoller bu grupta da değerlendirilmiştir. Fakat sitotoksik etkileri zayıftır.[12] Bir nitroimidazol türevi olan evofosfamid hipoksik ortamda bromoifosforamid mustard oluşturarak DNA hasarı yapar.[46] Preklinik çalışmalarda farklı tümör histolojileri için çalışılmıştır ve sonuçlar umut verici gözükmektedir.[47,48] Klinik randomize çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

## HIF İNHİBİTÖRLERİ

Hipoksiye bağlı değişikliklerde HIF yolağının aldığı rol keşfedilmesi bu molekülleri hedefleyen ajanlar için potansiyel bir tedavi alanı yaratmıştır. HIF blokajı çoğunlukla

aktivasyonu ve inhibisyonu değiştiren moleküller üzerinden etkili olan indirekt mekanizmalı ajanlarla sağlanır.[49] Bu moleküllerin kanser tedavisinde kullanımı için bir çok tümörde faz 1-2 düzeyinde çalışılmıştır.[49,50] Fakat şu an için radyoterapi ile beraber kullanımını değerlendiren klinik bir çalışma yoktur. Nelfinavir ve SN-38 gibi bazı HIF inhibitörleri ile yapılan preklinik çalışmalar HIF blokajının radyoduyarlaştırıcı olarak kullanımı için umut vericidir.[49]

Tümör hipoksisi kanserli sık rastlanan ve radyoterapinin etkinliğini belirgin negatif etkileyen önemli bir faktördür. Hipoksisinin biyolojisi oldukça kompleks olup tümör histolojisine, hastaya göre değişmektedir. Bunun yanında dinamik de bir süreçtir ve tedavi sırasında dahi değişim gösterir. Hipoksinin ortadan kaldırılması tedavi sonuçlarını önemli oranda katkı sağlayabilir. Literatürdeki çalışmaların bir kısmı ümit verici olsa da rutin klinik kullanım alanı bulamamışlardır. Dahası hipoksinin tespit edilebilirliğin görece zor olması hangi hastaların tedaviden fayda görebileceğini öngörmemizi engellemektedir. Kullanım tekniği kolay, yan etkisi az yeni ilaçlar gelecekte daha fazla kullanım alanı bulabilir.

## KAYNAKLAR


1. Wouters BG, Koritzinsky M, Brown JM, Joiner MC, van der Kogel AJ. The Tumour Microenvironment and Cellular Hypoxia Responses. Basic Clinical Radiobiology. 5th ed. Boca Raton, FL: CRC Press/Taylor&Francis Group; 2018. p.206-16.
2. Ewing D. The Oxygen Fixation Hypothesis: A Reeavulation. American Journal Of Clinical Oncology. 1998;21(4):355-61.
3. Wang H, Jiang H, Van De Gucht M, De Ridder M. Hypoxic Radioresistance: Can ROS Be the Key to Overcome It? Cancers 2019;11(1): 112.
4. Brown JM, Wilson WR. Exploiting Tumour Hypoxia In Cancer Treatment. Nat Rev Cancer. 2004;4(6):437-47.
5. Broxmeyer HE, O'Leary HA, Huang X, Mantel C. The importance of hypoxia and extra physiologic oxygen shock/stress for collection and processing of stem and progenitor cells to understand true physiology/pathology of these cells ex vivo. Curr Opin Hematol. 2015;22(4): 273-8.
6. Challapalli A, Carroll L, Aboagye EO. Molecular Mechanism Of Hypoxia In Cancer. Clin Transl Imaging 2017;5(3):225-53.
7. Gray LH, Conger AD, Ebert M, Hornsey S, Scott OCA. The Concentration of Oxygen Dissolved in Tissues at the Time of Irradiation as a Factor in Radiotherapy. Br J Radiol 1953; 26(312):638-48.
8. Nordsmark M, Alsner J, Keller J, Nielsen OS, Jensen OM, Horsman MR, et al. Hypoxia in human soft tissue sarcomas: Adverse impact on survival and no association with p53 mutations. Br J Cancer. 2001;84:1070-5.
9. Maxwell PH. Hypoxia-inducible factor as a physiological regulator. Exp Physiol. 2005; 90(6):791-7.
10. Nordsmark M, Bentzen SM, Rudat V, Brizel D, Lartigau E, et al. Prognostic value of tumor oxygenation in 397 head and neck tumors after primary radiation therapy. An international multi-center study. Radiother Oncol 2005;77:18-24.
11. Overgaard J. Hypoxic Modification Of Radiotherapy In Squamous Cell Carcınoma Of The Head and Neck-A Systematic Review and Meta-analysis. Radiother Oncol. 2011;100(1): 22-32.
12. Harrson LB, Chadha M, Hill RJ, Hu K, Shasha D. Impact of Tumor Hypoxia and Anemia on Radiation Therapy Outcomes. The Oncologist. 2002;7(6):492-508.
13. Bennett MH, Feldmeier J, Smee R, Milross C. Hyperbaric oxygenation for tumour sensitisation to radiotherapy. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012;4:CD005007.
14. Horsman MR, Overgaard J. Hypertermia: A Potent Enhancer of Radiotherapy. Clinical Oncology. 2007;19(6):418-26.
15. Vujaskovic Z, Song CW. Physiological mechanisms underlying heat-induced radiosensitization. International Journal of Hyperthermia. 2004;20(2):163-74.
16. Song CW, Shakil A, Osborn JL, Iwata K. Tumour oxygenation is increased by hyperthermia at mild temperatures, International Journal of Hyperthermia. 1996;12(3):367-73.
17. Vujaskovic Z, Poulson JM, Gaskin AA, Thrall DE, Page RL, Charles HC, et al. Temperature-dependent changes in physiologic parameters of spontaneous canine soft tissue sarcomas after combined radiotherapy and hypertermia treatment. Int J Rad Onc Biol Phys. 2000; 46(1):179-85.
18. Elming PB, Sørensen BS, Oei AL, Franken NA, Crezee J, Overgaard J, et al. Hyperthermia: The Optimal Treatment to Overcome Radiation Resistant Hypoxia. Cancers. 2019; 11(1):60.
19. Falk S, Ward R, Bleehen N. The influence of carbogen breathing on tumour tissue oxygenation in man evaluated by computerised p02 histography. Br J Cancer. 1992;66(5):919-24.
20. Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, Mendenhall NP, Siemann DW. Radiotherapy alone or combined with carbogen breathing for squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer. 2005;104:332-7.
21. Horsman MR. Nicotinamide and other benzamide analogs as agents for overcoming hypoxic cell radiation resistance in tumours. Acta Oncol. 1995;34(5):571-87.
22. Kaanders JH, Bussink J, van der Kogel AJ. ARCON: a novel biology-based approach in radiotherapy. Lancet Oncol. 2002;3(12):728-37.
23. Curtis KK, William WW, Ross HJ. Past approaches and future directions for targeting tumor hypoxia in squamous cell carcinomas of the head and neck. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2016;103:86-98.
24. Janssens GO, Rademakers SE, Terhaard CH, Doornaert PA, Bijl HP, van den Ende P, et al.Accelerated Radiotherapy With Carbogen and Nicotinamide for Laryngeal Cancer: Results of a Phase III Randomized Trial. J Clin Oncology. 2012;30(15):1777-83.
25. Nijkamp MM, Span PN, Terhaard CHJ, et al. Epidermal growth factorreceptor expression in laryngeal cancer predicts the effect of hypoxiamodification as an additive to accelerated radiotherapy in a randomizedcontrolled trial. Eur J Cancer 2013;49(15):3202-09.
26. Janssens GO, Rademakers SE, Terhaard CH, Doornaert PA, Bijl HP, van den Ende P, et al. Improvedrecurrence-free survival with ARCON for larynx cancer patients with anemia. Clin. Cancer Res. 2014;20(5);1345-54.
27. Siemann DW, Bibby MC, Dark G, Dicker AP, Eskens FA, Horsman MR, et al. Differentiation and definitionof vascular-targeted therapies. Clin Cancer Res. 2005;11(2):416-20.
28. Horsman MR, Siemann DW. Pathophysiological effects of vascular targeting agents and the implications for combination therapies. Cancer Res. 2006;66(24):11520-39.

29. McKeage MJ, Baguley BC. Disrupting established tumor blood vessels: anemerging therapeutic strategy for cancer. Cancer. 2010; 116(8):1859-71.
30. Lee DJ, Cosmatos D, Marcial VA, Fu KK, Rotman M,Cooper JS, et al. Results of an RTOG phase III trial(RTOG 85-27) comparing radiotherapy plus etanidazole with radiotherapyalone for locally advanced head and neck carcinomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995;32(3):567-76.
31. Rosen FR, Haraf DJ, Kies MS, Stenson K, Portugal L, List MA, et al. Multicenter randomized phase IIstudy of paclitaxel (1-hour infusion), fluorouracil, hydroxyurea, andconcomitant twice daily radiation with or without erythropoietin for advancedhead and neck cancer. Clin Cancer Res. 2003;9(5):1689-97.
32. Hu K, Harrison LB. Impact of anemia in patients with head and neckcancer treated with radiation therapy. Current Treatment Options Oncology. 2005; 6(1):31-45.
33. Hoff CM. Importance of hemoglobin concentration and its modification for the outcome of head and neck cancer patients treatedwith radiotherapy. Acta Oncol. 2012;51(4):419-32.
34. Glaser CM, Millesi W, Kornek GV, Lang S, Schüll B, Watziger F, et al. Impact of hemoglobin level anduse of recombinant erythropoietin on efficacy of preoperative chemoradiationtherapy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001;50(3):705-15.
35. Shenouda G, Zhang Q, Ang KK, Machtay M, Parliament MB, Hershock D, et al. Long-Term Results of Radiation Therapy Oncology Group 9903: A Randomized Phase 3 Trial to Assess the Effect of Erythropoietin on Local-Regional Control in Anemic Patients Treated With Radiation Therapy for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015;91(5);907-15.
36. Dische S, Chassagne D, Hope-Stone HF, Dawes PJDK, Roberts JT, et al. A trial of Ro 03-8799 (pimonidazole) in carcinoma of the uterine cervix: an interim report from the Medical Research Council Working Party on advanced carcinoma of the cervix. Radiother Oncol 1993;26(2):93-103.
37. Lee DJ, Cosmatos D, Marcial VA, Fu KK, Rotman M, Cooper JS, et al. Results of an RTOG phase III trial (RTOG 85–27) comparing radiotherapy plus etanidazole (SR-2508) with radiotherapy alone for locally advanced head and neck carcinomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995;32(3):567-76.
38. Eschwége F, Sancho-Garnier H, Chassagne D, Brisgand D, Guerra M, Malaies EP, et al. Results of a European randomized trial of etanidazole combined with radiotherapy in head and neck carcinomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997;39:275-81.
39. Overgaard J, Sand Hansen H, Andersen AP, Hjelm-Hansen M, Jorgensen K, Sandberg E, et al. Misonidazole combined with split-course radiotherapy in the treatment of invasive carcinoma of larynx and pharynx: report from the DAHANCA 2 study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1989;16(4):1065-8.
40. Overgaard J, Sand Hansen H, Overgaard M, Bastholt L, Berthelsen A, Specht L, et al. A randomised double-blind phase III study of nimorazole as a hypoxic radiosensitizer of primary radiotherapy in supraglottic larynx and pharynx carcinoma. Results of the Danish head and neck cancer study (DAHANCA) protocol 5-85. Radiother Oncol. 1998;46(2):135-46.
41. Dobrowsky W, Huigol NG, Jayatilake RS, Kizilbash NI, Okkan S, Kagiya VT, et al. AK-2123 (sanazol) as a radiation sensitizer in the treatment of stage III cervical cancer: results of an IAEA multicentre randomized trial. Radiother Oncol. 2007;82(1):24-9.
42. Karasawa K, Sunamura M, Okamoto A, Nemoto K, Matsuna S, Nishimura Y, et al. Efficacy of novel hypoxic cell sensitiser doranidazole in the treatment of locally advanced pancreatic cancer: long-term results of a placebo-controlled randomized study. Radiother Oncol. 2008;87(3):326-30.
43. Hassan Metwally MA, Ali R, Kuddu M, Shouman T, Strojan P, Iqbal K, et al. IAEA-HypoX. A randomized multicenter study of the hypoxic radiosensitizer nimorazole concomitant with accelerated radiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma. Radiotherapy and Oncology. 2015;116(1):15-20.
44. Wilson WR, Hay MP. Targeting hypoxia in cancer therapy. Nat Rev Cancer. 2011;11(6):393-410.
45. Reddy SB, Williamson SK. Tirapazamine: a novel agent targeting hypoxic tumor cells. Expert Opinion Invest Drugs. 2009;18(1):77-87.
46. Meng F, Evans JW, Bhupathi D, Banica M, Lan L, Lorente G, et al. Molecular and cellular pharmacology of the hypoxia-activated prodrug TH-302. Mol Cancer Ther. 2012;11(3): 740-51.
47. Takakusagi Y, Kishimoto S, Naz S, Matsumoto S, Saito K, Hart CP, et al. Radiotherapy Synergizes with the Hypoxia-Activated Prodrug Evofosfamide: In Vitro and In Vivo Studies. Antioxid Redox Signal. 2018;28(2):131-40.
48. Nytko KJ, Grgic I, Bender S, Ott J, Guckenberger M, Riesterer O, et al. The hypoxia-activated prodrug evofosfamide in combination with multiple regimens of radiotherapy. Oncotarget 2017;8(14):23702-12.
49. Fallah J, Rini BI. HIF inhibitors: Status of current clinical development. Curr Oncol Rep. 2019;21(1):6.
50. Yu T, Tang B, Sun X. Development of Inhibitors Targeting Hypoxia-Inducible Factor 1 and 2 for Cancer Therapy. Yonsei Med J. 2017;58(3):489-96.