

TAKSAN SINIFI BİLEŞİKLERİN ANTİTÜMÖR ETKİLERİ

THE ANTITUMOR EFFECTS OF THE TAXANE CLASS COMPOUNDS

Nurgün ERDEMOĞLU Bilge ŞENER

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, 06330 Etiler/ANKARA

ÖZET

Taksan sınıfı bileşikler (paklitaksel ve dosetaksel) son yılların en önemli kanser kemoterapötiklerindedir. Mikrotubullerin stabil halde kalmasını sağlayan paklitaksel, ilk defa ABD'de yetişen Taxus brevifolia Nutt.'nın kabuğundan 1971 yılında elde edilmiştir. Dosetaksel, Avrupa'da yetişen Taxus baccata'nın yapraklarından ekstre edilen 10-deasetilbakkatin III'den yarısentez sonucu elde edilmiştir. Her iki ilaç benzer etki mekanizması, prelinik ve klinik aktivitelere sahiptir. Bu makalede, paklitaksel (Taxol®) ve dosetaksel (Taxotere®) üzerinde son yıllarda yapılan klinik araştırmalar ve yapı-aktivite ilişkilerine ait bilgiler verilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Antikanser, paklitaksel, dosetaksel, Taksol, Taxotere, mikrotubul, kanser

ABSTRACT

The taxane class agents (paclitaxel and docetaxel) are the one of the most important cancer chemotherapeutics in the past several years. Paclitaxel, one of microtubule-stabilizing anticancer agents, was first obtained from the bark of the Pacific yew (Taxus brevifolia Nutt.) in 1971. Docetaxel is semisynthetically derived from 10-deacetylbaaccatin HI extracted from the needles of the European yew (Taxus baccata L.). Both drugs are very similar in mechanism of action, preclinical and clinical activities. In this article, the recent clinical trials and structure-activity relationships of paclitaxel (Taxol®) and docetaxel (Taxotere®) have been reviewed.

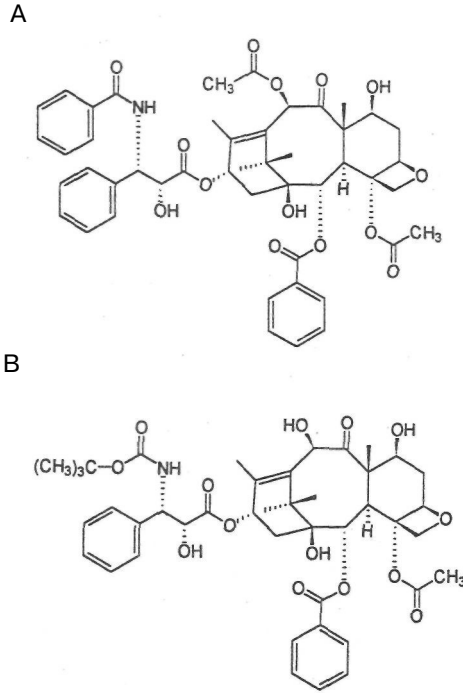
Key Words: Anticancer, paclitaxel, docetaxel, Taxol, Taxotere, microtubule, cancer

GİRİŞ

Taksol, yeni doğal antikanser bileşikler bulmak üzere NCI tarafından değişik birçok bitkinin tarandığı bir program kapsamında, ABD'de yetişen *Taxus brevifolia'nın* kabuğundan 1971 yılında izole edilmiştir (1). Bu yıldan sonra üzerinde yapılan yoğun

çalışmalar sonucunda taksol, 1983 yılında faz I, 1985 yılında faz II çalışmalarına alınmıştır (2). Taksol, FDA tarafından 1992 yılı içinde ovaryum ve 1994 yılında meme kanserli hastalara verilmek üzere ruhsatlandırılmıştır. Preparatı **TAXOL®** (Bristol-Myers Squibb Company, New York, NY) olarak isimlendirilirken etken maddesine **paclitaxel** (paklitaksel) (Şekil 1) adı verilmiştir (3,4).

1985 yılında taksolün yarısentez ile temini çalışmaları sırasında, taxotere adı verilen bir taksol analogu sentezlenmiştir. 1990 yılında faz I, 1992 yılında faz II çalışmalarına alınmıştır. Taxotere 1996 yılında antikanser ilaç olarak ruhsatlandırılmıştır. Preparatı **TAXOTERE®** (Rhone-Poulenc Rorer Pharmaceutical, Inc., Collegetown, PA.) olarak isimlendirilirken etken maddesine **docetaxel** (dosetaksel) (Şekil 1) adı verilmiştir (3,4).



Şekil 1. (A) Paklitaksel ve (B) Dosetaksel

Paklitaksel ve yarısentetik türevi olan **dosetaksel** antitümör etkilerini, hücrede mikrotubullerin toplanmasını arttırmak ve depolimerizasyonunu önleyerek stabil mikrotubul toplulukları oluşturmak suretiyle göstermektedir (5,6). Paklitaksel ve yan sentetik türevi tubulindeki β -subünitesine bağlansa da, bu maddelerin varlığında oluşan mikrotubuller farklıdır. Dosetaksel'in (ortalama 13.4 tubulin subünitesi) oluşturduğu mikrotubul, paklitaksel'in meydana getirdiğinden (ortalama 12 tubulin subüniti) daha büyüktür.

Dosetaksel, paklitaksel'e göre hücre içine daha hızlı alınır ve hücre içinde daha uzun süre kalır. Bu özelliklerinden dolayı *in vivo* ve *in vitro* antitümör aktivite çalışmalarında dosetaksel'in paklitaksel'e göre 2-4 kat daha kuvvetli olduğu görülmüştür. Birçok çalışmada, paklitaksel'e daha uzun süre maruz kalmanın antitümör aktivitede artışa neden olduğu gösterilmiştir (7-9).

Bu makalede, paklitaksel üzerinde 1993 yılından (10) sonra yapılan klinik araştırmalar ile dosetaksel üzerinde gerçekleştirilen klinik araştırmalar ve bu bileşiklerin aktiviteden sorumlu fonksiyonel gruplarının belirlendiği yapı-aktivite çalışmalarına ait bilgiler verilmektedir.

Klinik çalışmalar

Her iki bileşikte suda çözünmediği için formülasyonlarında oldukça güçlük çekilmiştir. Paklitaksel % 50 alkol ve % 50 Cremophor EL (Polioksietilli hint yağı) içinde, dosetaksel ise polisorbat 80 (Tween 80) içinde müstahzar haline getirilmiştir (3).

Paklitaksel'in faz I çalışmalarına 1983 yılı içinde başlanmış ve birçok intravenöz tedavi protokolü planlanmıştır. Faz I çalışmalarının erken döneminde ortaya çıkan hipersensitivite reaksiyonları (HSR) deneylerde iki önemli değişikliğe yol açmıştır. İnfüzyon süresi 6 veya 24 saate uzatılmış ve tedavi öncesinde kortikosteroidlerin yanına histamin H₁ ve H₂ reseptör antagonistleri eklenmiştir. Bu değişikliklerle ciddi HSR'nın sıklığı azaltılmıştır. Ancak minör semptomlar olan kızarmalar önlenememiştir. Bu reaksiyonlara taksoitin kendisinin mi yoksa formülasyonda yer alan Cremophor'un mu neden olduğu hala tartışmalıdır. Faz I deneylerinde kemik iliği baskılanması ve nötropeni doz sınırlayıcı olarak belirlenmiştir. Kas, eklem ağrısı ve nöropati ise daha kısa süre uygulanan infüzyonlarda doza bağımlı olarak ortaya çıkmıştır. Mukozitis ise uzun uygulamalarda daha sık ve daha şiddetli olarak ortaya çıkmıştır. Bu bulgular ışığında faz II çalışmaları ile ilacın uygun premedikasyondan sonra 135-250 mg/m² dozda 24 saatlik infüzyon veya üç saatlik infüzyon halinde verilmesi ve her iki tedavi formunun da üç haftada bir tekrarlanması şeklinde planlanması uygun görülmüştür (7,8,11,12).

Dosetaksel faz I'e 1990 yılında girmiştir. Doz sınırlayıcı toksisite nötropeni olmuştur. Bazı vakalarda çok sık ve şiddetli olmamakla birlikte mukozitis ve ateş bildirilmiştir. Dosetaksel'in formülasyonu paklitaksel'den farklı olduğu için HSR'nın daha az görülmesi beklenilmiştir. Bu nedenle faz I çalışmalarında premedikasyon uygulanmadan ilaç verilmiştir. Fakat günümüzde HSR'den korunmak için dosetaksel premedikasyon ile verilmektedir. 1992'de faz II çalışmaları başlamıştır. Dosetaksel faz II çalışmalarında premedikasyon uygulanmadan 100 mg/m² dozda bir saatlik infüzyon şeklinde üç haftada bir tekrarlanarak uygulanmıştır (7,11-13).

Değişik tümör tiplerine etkileri

Her iki ilaç değişik kanser tiplerinde (meme, akciğer, ovaryum ve diğer kanserler) denenmiş ve belirgin aktivitelerinin bulunduğu tespit edilmiştir. Daha sonra diğer antikanser maddelerle beraber tedavide uygulanmaya başlanmıştır (7,13).

Meme kanserleri

Dosetaksel ve paklitaksel metastatik meme kanserinde tek başına kullanılan aktif maddelerdir. Özellikle her ikisinin de antrasiklin ile uygulanan standart tedavinin başarısız olduğu hastalarda belirgin etkinlikleri görülmüştür (3,7,11).

Paklitaksel'in meme kanserine karşı antitümör etkisinin belirlenmesi için çeşitli tedavi şekilleri denenmiştir. İlk olarak 1991 yılında tek başına paklitaksel kullanılmasıyla metastatik meme kanserinde % 56 oranında bir cevap elde edilmiştir. Paklitaksel alan hastalarda yapılan çalışmalarda genel olarak cevap oranları ilk basamak metastatik tedavide % 32-62, ikinci veya daha sonraki basamaklarda ise % 21-48 olarak bulunmuştur. Paklitaksel'in optimum dozu ve tedavinin uygulanış şekli halen tartışmalıdır (3,14,15).

Dosetaksel ile yapılan çalışmalarda meme kanserinde % 50-68 oranında başarı sağlanmıştır. Daha önce kemoterapi almış hastalarda cevap oranları % 29-57'ye düşerken, daha önceden antrasikline karşı dirençli olan hastalarda ise belirgin derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Dosetaksel'in meme kanserindeki optimum dozu henüz saptanamamıştır. Her iki bileşiğin meme kanserinde etkili olduğu görülse de genellikle dosetaksel'e karşı alınan yanıt paklitaksel'den daha fazladır. Halen her iki taksoit maddenin diğer tedavi protokollerinde yer alan maddelerle karşılaştırmalı ve beraber tedavileri üzerine araştırmalar devam etmektedir (13,15-20).

Ovaryum kanserleri

Paklitaksel'in faz II çalışmaları sırasında etkili olduğu saptandığı ilk tümör tiplerinden birisi ovaryum kanseridir. Paklitaksel ovaryum kanserlerinin primer ve sekonder basamak tedavilerinde etkili bir bileşik olarak bulunmuştur. Daha önce platinyum ile tedavi edilmiş hastaların paklitaksel ile tedavilerinde % 20-37 oranında yanıt alınmıştır. Paklitaksel ve cisplatin daha önce hiç tedavi almamış hastalarda faz III çalışmalarında kullanılmıştır. Bu şekilde kullanımı standart cisplatin-siklofosfamid tedavisi ile karşılaştırılmış, paklitaksel verilen grupta daha iyi sonuç alınmıştır. Son yıllarda paklitaksel ovaryum kanserlerinin tedavisi için en uygun bileşik olarak bildirilmiştir (3,21,22). Dosetaksel'in ovaryum kanseri üzerine etkinliğini gösteren birkaç çalışma vardır. Daha önce platin türevleri ile tedavi edilmiş hastalarda dosetaksel'in cevap oranı % 26'dır. Bu sebeple dosetakselin diğer antikanser maddelerle birlikte uygulanması planlanmıştır (11,13).

Akciğer Kanserleri

Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanseri

Daha önce hiç tedavi almayan hastalarda paklitaksel ile % 21-24 oranında tedavi sağlanmıştır, fakat çok şiddetli nötropeni görülmüştür. Dozun ve uygulama süresinin azaltılmasıyla kemik iliği baskılanmasının daha az geliştiği ve % 25 oranında bir cevabın alındığı gözlenmiştir. Akciğer kanserlerinin standart tedavisinde uygulanan cisplatin'e kıyasla tek madde olarak kullanıldığında daha iyi sonuçlar alınmıştır. Akciğer kanserlerinin tedavisinde standart kabul edilen cisplatin+etoposid ile cisplatin'nin beraber yüksek (250 mg/m²) ve düşük doz (135 mg/m²) paklitaksel kullanılması karşılaştırılmıştır. Her iki dozda da paklitaksel standart tedaviden daha etkili bulunmuştur (7,22,23).

Dosetaksel'in 100 mg/m² dozu ile faz IV'de kemoterapiye cevap vermeyen hastalarda % 38 oranında cevap alınmıştır. Ancak çok şiddetli nötropeni gelişmiştir. Bu çalışma ile dosetaksel'in ilerlemiş küçük hücreli olmayan akciğer kanserine karşı önemli bir antitümör ilaç olduğu kabul edilmiştir. Doz 75 mg/m² ye düşürülerek uygulanan tedavide azalan bir nötropeni ile % 25 oranında bir iyileşme sağlanmıştır. Dosetaksel ikinci basamak tedavide platin türevi içeren bir tedaviden sonra uygulandığında % 21 oranında cevap alınmıştır. Bir başka çalışmada platin türevleri ile tedavi edilmiş dirençli hastalarda 100 mg/m² dozda % 15 oranında sonuç vermiştir. Dosetaksel'in farklı dozlarının cisplatin ile beraber kullanılması ilk basamak tedavide değerlendirilmiştir. 80 mg/m² cisplatin+ 100 mg/m² dosetaksel ile % 47 oranında sonuç elde edilmiştir. Dosetaksel küçük hücreli olmayan akciğer kanseri çalışmalarında doksorubusin, vinorelbin, etoposid ve irinotekan ile de beraber denenmektedir (18,24,25).

Küçük Hücreli Akciğer Kanseri

Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri ile karşılaştırıldığında küçük hücreli akciğer kanserlerinde her iki bileşiğin etkinliği üzerine daha az çalışma yapıldığı görülmektedir. İki bileşikten paklitaksel'in tek başına kullanılarak dosetaksel'den daha etkileyici sonuçlar verdiği (% 5-16) bildirilmiştir. Bu nedenle küçük hücreli akciğer kanserinin tedavisinde paklitaksel diğer antikanser bileşiklerle beraber denenmektedir (7,23,26).

Baş ve Boyun Kanserleri

Paklitaksel ve dosetaksel'in her ikisinde skuamöz hücreli baş ve boyun kanserlerinde tek başlarına kullanıldıklarında orta düzeyde aktivite göstermişlerdir. Paklitaksel'in 250 mg/m² dozda 24 saatlik infüzyonu ile tedavi edilmemiş hastaların % 35 oranında cevap verdiği ancak şiddetli nötropeni geliştiği bildirilmiştir. 175 mg/m² dozda 3 saatlik uygulamada ise % 20'lik bir iyileşme görülmüş ve nötropeni tespit edilmemiştir. Preklinik çalışmalar paklitaksel+cisplatin'inin sinerjik sitotoksiste gösterdiğini bildirmiştir. Beraber kullanımları ile % 35'lik bir cevap alınmıştır (27,28).

Dosetaksel'in 100 mg/m² ve 60 mg/m² dozlarda bir saatlik infüzyonları ile yüksek dozda % 36, düşük dozda % 37 oranında iyileşme bildirilmiştir. Dosetaksel'in cisplatin, florourasil ve leukovorin ile beraber kullanılması sonucu çok iyi aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (7,13).

Çeşitli Tümörler

Dosetaksel'in faz II çalışmalarında renal hücreli karsinoma ve kolorektal kansere karşı çok az veya hiç etkisinin görülmediği tespit edilmiştir. Paklitaksel'in bu tümör tiplerine karşı etkinliği denenmemiştir. Paklitaksel tek bileşik olarak melanoma ve serviks karsinomasına karşı % 10-20 oranında cevap vermiştir. Paklitaksel malign gliomada aktif, dosetaksel ise bu tümör tipine etkisiz bulunmuştur. Her iki taksoit gastrointestinal sistem tümörlerinde de denenmiştir. Kemoterapiye duyarız özofageal kanserde paklitaksel % 32 oranında, dosetaksel gastrik karsinomada % 14 oranında cevap vermiştir (3,13,23).

Paklitaksel ürotelial karsinomalar, germ hücreli tümörler (özellikle testis kanseri) ve endometriyal kanserlerde çok kuvvetli antitümör aktivite göstermiştir. Önceden tedavi edilmemiş tekrarlayan ürotelial kanserlerde (başlıca mesane) % 46 ve % 56 oranında cevap vermiştir. Paklitaksel, mesane kanserlerinin standart tedavisinde kullanılan MVAC (Metotroksat+Vinblastin+Adriamisin+ siklofosfamid) protokolüne benzer etkide, fakat çok daha az yan etki göstermektedir. Bu nedenle paklitaksel MVAC tedavisi almış ve tekrarlayan hastalarda; MVAC tedavisine dayanamayan hastalarda kullanılabilir en etkili aynı zamanda daha güvenli bir maddedir. Özellikle yaşlı hastalarda ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda da kullanılabilir (3,23).

Ayrıca paklitaksel non-Hodgkin lenfomalı hastalarda da denenmiş ve % 17 ile % 23 oranında değişen cevap alınmıştır. Önceden tedavi edilmemiş myelomlu hastalarda % 1 gibi düşük bir oranda tedavi sağlamıştır (7,11).

Farmakokinetik çalışmalar

Yapılan çalışmalarla paklitaksel'in nonlineer, dosetaksel'in ise lineer farmakokinetik özellik gösterdiği belirlenmiştir (29-31). Farmakokinetik parametreler Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Paklitaksel ve Dosetaksel'in Farmakokinetik Parametreleri

Parametre	Paklitaksel (175 mg/m ² , 3h)	Dosetaksel (100mg/m ² , 1h)
t _{1/2α} (dak)	16	4
t _{1/2β} (dak)	140	36
t _{1/2γ} (h)	18.75	11.2
CL (L/h/m ²)	12.69	21
C _{max} (μmol/L)	4.27	4.7
AUC (μmol/L · h)	16.81	5.69
V _{ss} (L/m ²)	99.25	67.3
Proteine bağlanma (%) ^a	>95	>95
48 h idrarla atılımı (% doz)	<10	<10
48 h feçesle atılımı (% doz)	-70	70

^a Major plazma proteinleri: α₁-asit glikoprotein (AAG), albumin, lipoproteinler
AUC= plazma konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alan; CL= Total vücut klerensi; C_{max} = Plazma pik konsantrasyonu; t_{1/2α}, t_{1/2β} = dağılım yarı ömürleri; t_{1/2γ} = terminal plazma yarılanma ömrü; V_{ss} = sabit durumda dağılım hacmi

Metabolizma

Her iki maddenin de başlıca atılımı karaciğer ve safra yoluyla olmaktadır. Her iki ilaç karaciğerde sitokrom P450 enzim sistemi ile metabolize olmaktadır. Paklitaksel'in C6 ve C3'-*para* pozisyonları hidroksilasyona uğrayarak üç major metaboliti oluşmaktadır. Bunlar; 6-*hidroksi-paklitaksel*, 3'-*p-hidroksi-paklitaksel* ve 6-,3'-*p-hidroksi-paklitaksel*'dir. Dosetaksel'de yine aynı konumlardan hidroksilasyona uygundur, fakat bu gerçekleşmemektedir. Dosetaksel'in major olarak dört metaboliti vardır; t-butil ester grubu sırasıyla alkol, aldehit ve asite okside olmaktadır. Hem dosetaksel'in, hem de paklitaksel'in metabolitleri esas bileşiklerine göre inaktif veya daha az sitotoksik özelliktedir. Bu ilaçlarla birlikte karaciğer enzim sistemlerini indükleyen ilaçların kullanılması dosetaksel ve paklitaksel'in metabolizmasını değiştirebilmektedir. Karaciğeri bozuk olan hastalarda değişen metabolizma ve atılımına bağlı olarak toksisite olasılığı artmaktadır (29,30,32).

Yan etkileri

Faz I ve II çalışmalarında her iki bileşik aynı yan etkilere sahip bulunmuştur. Bunlar, kemik iliği baskılanmasına bağlı olarak gelişen nötropeni, saç dökülmesi, gastrointestinal

sistem etkileri ve HSR'dir. Nötropeni her iki ilaç içinde doz sınırlayıcı bir toksisitedir. Paklitaksel ve dosetaksel için önerilen dozlarda yapılan tedavilerde görülen yan etkiler Tablo 2'de verilmiştir. Tabloda görüldüğü gibi, dosetaksel'in kısa süreli uygulamada paklitaksel'e göre daha şiddetli nötropeni geliştirmektedir. Bunun sebebi her iki taksol bileşiğinin intrasellüler tutulumlarının ve tubulin formasyonuna olan etkilerinin farklı olmasıdır. Her iki bileşikte stomatitis görülmekte, özellikle bu uzun süreli uygulamalarda ortaya çıkmaktadır (33-35).

Tablo 2. Taksoitlerin Önerilen Dozlardaki Yan Etkileri

Yan etkiler	Paklitaksel (3h)	Paklitaksel (24h)	Dosetaksel (1h)
Kemik İliği Baskılanması (Nötropeni)	+	++	++
Hipersensitivite Reaksiyonları	+	+	+
Saç Dökülmesi	++	++	++
Mukozitis	-	+	+
Kardiak İletim Bozukluğu	+	+	-
Eklem/Kas Ağrısı	+	+	-
Nöropati	+ ^a	+ ^a	+/-
Ödem	-	-	+
Cilt ve Tırnak Değişiklikleri	-	-	+

^a Doza bağımlı

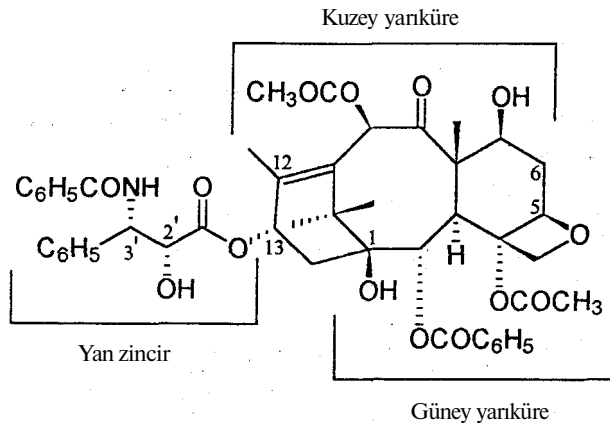
- yok, +/- az, + orta, ++ şiddetli

Dosetaksel ile tedavi edilen hastaların 2/3'ünde ciltte eritem, kuruluk ve/veya makulopapüler döküntü şeklinde yan etkiler görülmüştür. Tedavinin tekrarlayan basamaklarında tırnaklarda ilerleyici kalınlaşma, renk değişimleri, hatta bazı kişilerde tırnak kaybı da tespit edilmiştir. Deri döküntüsü paklitaksel uygulanan grupta da bildirilmiş olsa da bir hayli azdır. Dosetaksel'de ilerleyen ödem gelişimi görülmüştür. Paklitaksel'in daha farklı yan etkileri mevcuttur. Paklitaksel ile genellikle bradikardi şeklinde kardiak iletim bozuklukları görülmektedir. Bu nedenle daha önceden var olan bir kardiak iletim bozukluğu paklitaksel'in uygulanması için nisbi bir kontrendikasyon oluşturmaktadır. Paklitaksel uygulaması sonrasında sıklıkla doza bağımlı olarak ortaya çıkan eklem ve kas ağrıları görülmekle birlikte, dosetaksel tedavisinde bu durumlar bildirilmemiştir. Nöropati

paklitaksel tedavisinde doza bağılı olarak ortaya çıkmaktadır ve yüksek dozlar uygulanmadıkça şiddetli nöropati meydana getirmemektedir. Bu yan etkiler dosetaksel'in uygulanan dozuna ve verilme şekline bağılı olmadan ortaya çıkabildiği bildirilmiştir (13,33,36).

TAKSOL ve TÜREVLERİNİN YAPI-AKTİVİTE İLİŞKİLERİ

Son 10 yıldan beri artan sıklıkta taksol'ün yapı-aktivite ilişkilerinin belirlenmesi için birçok çalışma yapılmıştır (37-41). Taksol'ün yapı-aktivite çalışmaları genellikle sitotoksite ve tubulin bağlayıcı etkinliğinin ölçüldüğü *in vitro* deneylerin karşılaştırılması şeklinde yapılmaktadır. Her iki deneyden de genellikle benzer sonuçlar alınsa da bu genel bir durum değildir. Tubulin bağlayıcı etki, yapı-aktivite çalışmalarında en önemli kriterdir (42). Yapı-aktivite çalışmaları için bileşik KINGSTON'nın kullandığı sınıflandırmaya göre üç bölgeye bölünmüştür (41): Yan zincir, merkez taksol çekirdeğini kapsayan kuzey (C-12 den C-6'ya kadar olan bölge) ve güney yarıküre (C-1 den C-5 kadar olan bölge) (Şekil 2).



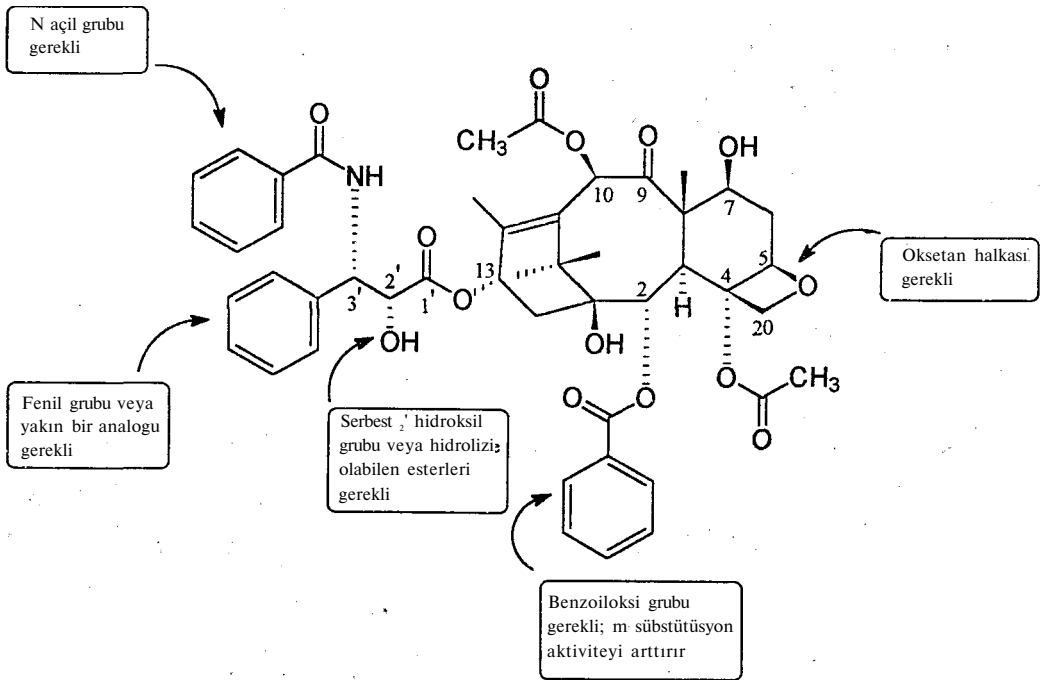
Şekil 2. Taksol

a) *Yan Zincir:* Taksol'ün aktivitesi için yan zincirin tamamı gereklidir. Serbest 2-hidroksil grubu veya hidrolize olabilen esterlerin varlığı mutlaka gereklidir. 2' R, 3' S stereokimyaya sahip olan taksanlar farklı stereokimyaya sahip (2 S, 3 R) olan bileşiklerden daha aktiftir. C-3' fenil grubu veya yakın bir analogu esastır. N-açil grubu gereklidir. Değişik açil grupları taşıyan taksanların tümü aktiftir. Örneğin taksol (N-benzoil), taxotere (N-t-butoksikarbonil), cephalomannine (N-tigloil) (38-42).

b) *Kuzey Yarıküre:* Genel olarak bu alandaki sübstütüentler aktiviteyi belirgin olarak değiştirmemektedir. 7- hidroksi grubunda önemli bir aktivite kaybı olmaksızın esterifikasyon, epimerizasyon veya grubun ayrılması olabilir. C-10'da asetil veya asetoksi

gruplarının ayrılması belirgin aktivite kaybına neden olmaz. C-9'da karbonil grubunun indirgenmesi aktiviteyi hafif derecede artırır. C-8'de hidroksimetil grupları aktiftir (37,40-42).

c) *Güney Yarıküre*: Bu bölge aktivite açısından önemlidir. 2-benzoiloksi grubu gereklidir. Aromatik halka üzerinde *m*- sübtütüsyon aktiviteyi bir hayli artırır. 4,5-oksetan halkası kesinlikle gereklidir. C-4 asetate grubu aktivite için gereklidir. C-1 hidroksil grubunun aktivite üzerindeki etkisi hakkında bilgi yoktur. 14- hidroksi grubu aktiftir (40-42).



Şekil 3. Taksolün Yapı-Aktivite İlişkileri

Taksan türevlerinin yapılarının aydınlatılması sonucu özellikle antitümör aktiviteden sorumlu molekül kısımlarının belirlenmesinde NMR ve X-ışını kristalografisinden yararlanılmıştır (43). Yapı-etki çalışmalarında paklitaksel'in (Şekil 3) yan zincirindeki 2' hidroksil grubu üzerinden mikrotubullere hidrojen bağları ile bağlandığı belirlenmiştir (44,45). Yan zincirdeki sübtütüentlerin konfigürasyonu bağlanmayı etkilemektedir, 2' R ve 3' S konumunda olmalıdırlar (43,46). C-2'deki benzoil karbonilinin oksijeninin de hidrojen bağı yaparak mikrotubullere bağlandığı tespit edilmiştir. C-1'deki hidroksil grubunun bu bağlanmayı tamamlayıcı olarak bir hidrojen bağı yapabileceği düşünülmektedir (45). C-4'deki asetil grubunun da mikrotubullere bağlanmada gerekli olduğu bildirilmiştir (40,44).

SONUÇ

Paklitaksel ovaryum, meme ve küçük hücreli olmayan akciğer kanserinin tedavisinde kullanılmakta; ayrıca mesane kanseri, serviks karsinomu, endometrial karsinoma, özefageal karsinoma, baş ve boyun karsinomlarının tedavisinde denenmektedir. Dosetaksel meme ve ovaryum kanserlerinin tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca küçük hücreli olmayan akciğer kanserinin tedavisinde denenmektedir (3,7,11). Her iki ilaç üzerinde klinik çalışmalar yoğun şekilde sürdürülmektedir. Bu iki bileşik diğer antikanser ilaçlarla beraber değişik tümör tiplerinde denenerek etkili sonuçlar alınmaya çalışılmaktadır. Bu çalışmalarda alınan sonuçlar standart tedavilerle karşılaştırılmaktadır. Yapılan çalışmalar, her iki ilacın değişik tümör tiplerinde ve değişik tedavi protokollerinde yer alacağı konusunda ümit verici görünmektedir.

Taksol ve türevlerinin yapı-aktivite ilişkileri üzerine, özellikle son yıllarda birçok çalışma yapılmıştır. Aktiviteden sorumlu grupların belirlenmesi sentetik türevlerin hazırlanmasına da imkan verecektir.

KAYNAKLAR

1. **Wani, M.C., Taylor, H.L., Wall, M.E., Coggon, P., McPhail, A.T.** "Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*" *J. Am. Chem. Soc.*, **93(9)**, 2325-2327 (1971).
2. **Stiffness, M., Wall, M.E.** "Discovery and development of taxol" in Suffness M (ed.), *Taxol: Science and Applications*, CRC Press, Boca Raton, Florida, 3-25 (1995).
3. **Arbuck, S.G., Blaylock, B.A.** "Taxol: Clinical results and current issues" in Suffness M (ed.), *Taxol: Science and Applications*, CRC Press, Boca Raton, Florida, 379-415 (1995).
4. USPDI, 19th Ed., Micromedex Inc., Syracuse Way (1999).
5. **Schiff, P.B., Fant, J., Horwitz, S.B.** "Promotion of microtubule assembly *in vitro* by taxol" *Nature*, **277**, 665-667 (1979).
6. **Ringel, I., Horwitz, S.B.** "Studies with RP 56976 (Taxotere): A semisynthetic analogue of taxol" *J. Natl. Cancer Inst.*, **83**, 288-91 (1991).
7. **Eisenhauer, EA., Vermorken, J.B.** "The Taxoids" *Drugs*, **55(1)**, 5-30 (1998).
8. **Lavelle, F., Bissery, M.C., Combeau, C.** "Preclinical evaluation of docetaxel (Taxotere)" *Semin. Oncol.*, **22**, Suppl. 4, 3-16 (1995).
9. **Rose, W.C.** "Taxol: A review of its preclinical *in vivo* antitumor activity" *Anti-Cancer Drugs*, **3**, 311-21 (1992).

10. Şener, B., Küçükboyacı, N. "Taxus türlerinin ve taksol'ün biyolojik aktiviteleri" *J. Inst. Sci. Tech., Gazi Univ.*, 8, 56-68 (1995).
11. Rowinsky, E.K. "The development and clinical utility of the taxane class of antimicrotubule chemotherapy agents" *Annu. Rev. Med.*, 48, 353-374 (1997).
12. Rose, W.C. "Preclinical antitumor activity of taxanes" in Suffness M (ed.), *Taxol: Science and Applications*, CRC Press, Boca Raton, Florida, 209-236 (1995).
13. Lacroix, H., Ligeza, C. "Docetaxel (Taxotere) an update" *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 7(2), 273-81 (1998).
14. Seidman, A.D., Norton, L., Reichman, B.S., Crown, J.P.A, Yao, T J., Heelan, R., Hakes, T.B., Lebwohl, D.E., Gilewski, T.A., Surbone, A., Currie, V., Hudis, C.A., Klecker, R., Jamis-Dow, C, Collins, J., Quinlivan, S., Berkery, R., Toomasi, F., Canetta, R., Fisherman, J., Arbuck, S. Preliminary experience with paclitaxel (Taxol®) plus combinant human granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of breast cancer" *Semin.Oncol.*, 20(4), Suppl. 3, 40-45 (1993).
15. Crown, J. "Evolution in the treatment of advanced breast cancer" *Semin. Oncol.*, 25(5), Suppl. 12, 12-17 (1998).
16. Crown, J. "A review of the efficacy and safety of docetaxel as monotherapy in metastatic breast cancer" *Semin. Oncol.*, 26(1), Suppl. 3, 5-9 (1999).
17. Dieras, V., Fumoleau, P., Kalla, S., Misset, J.L., Azli, N., Pouillart, P. "Docetaxel in combination with doxorubicin or vinorelbine" *Eur. J. Cancer.*, 33, Suppl. 7, 20-22 (1997).
18. Aapro, M.S. "Combination docetaxel/vinorelbine for metastatic breast cancer and non-small-cell lung cancer" *Oncology*, 11(8), Suppl. 8, 46-49 (1997).
19. Gehl, J., Boesgaard, M., Paaske, T. "Combined doxorubicin and paclitaxel in advanced breast cancer: effective and cardiotoxic" *Ann.Oncol.*,7, 687-93 (1996).
20. Sledge, Jr. G.W. "Doxorubicin/paclitaxel combination chemotherapy for metastatic breast cancer: the Eastern Cooperative Oncology Group experience" *Semin. Oncol.*, 22, 123-5 (1995).
21. Caldas, C, McGuire, W.P. "Paclitaxel (Taxol®) therapy in ovarian carcinoma" *Semin. Oncol.*, 20(4), Suppl. 3, 50-55 (1993).
22. Ettinger, D.S. "Overview of paclitaxel (Taxol®) in advanced lung cancer" *Semin.Oncol.*, 20(4), Suppl. 3, 46-49 (1993).
23. Rowinsky, E.K. "Paclitaxel pharmacology and other tumor types" *Semin. Oncol.*, 24(6), Suppl. 19, 1-12 (1997).
24. Miller, V.A. "Docetaxel in the management of advanced non-small cell lung cancer" *Semin. Oncol.*,25(3), Suppl. 8, 15-19 (1998).

25. **Miller, V.A., Rigas, J.R., Francis, P.A.** "Phase II trial of 75 mg/m²dose of docetaxel with prednisone premedication for patients with advanced non-small cell lung cancer" *Cancer*, **75**, 968-72 (1995).
26. Smyth, J.F., Smith, I.E., Sessa, C." Activity of docetaxel (Taxotere) in small cell lung cancer" *Eur. J. Cancer*, **30A**, 1058-60 (1994).
27. Forastiere, A.A. "Use of paclitaxel (Taxol[®]) in squamous cell carcinoma of the head and neck" *Semin.Oncol*, **20(4)**, Suppl. 3, 56-60 (1993).
28. **Forastiere, A.A.** "Current and future trials of taxol (paclitaxel) in head and neck cancer" *Ann. Oncol.*, **5**, Suppl. 6, 51-4 (1995).
29. Rowinsky, E.K., Wright, ML, Monsarrat, B., Lesser, G.J., Donehower, R.C. "Taxol: Pharmacology, metabolism and clinical implications" *Cancer Surv.*, **17**, 283-304 (1993).
30. **Bruno, R., Sanderink, G.J.** "Pharmacokinetics and metabolism of taxotere (docetaxel)" *Cancer Surv.*,**17**, 305-313 (1993).
31. **Rowinsky, E.K., Donehower, R.C.** "The clinical pharmacology of paclitaxel (Taxol[®])" *Semin. Oncol*, **20(4)**, Suppl. 3, 16-25 (1993).
32. **Harris, J.W., Katki, A., Anderson, L.W., Chmurny, G.N., Paukstelis, J.V., Collins, J.M.** "Isolation, structural determination, and biological activity of 6_-hydroxytaxol, the principal human metabolite of taxol" *J. Med. Chem.*, **37(5)**, 706-709 (1994).
33. **Rowinsky, E.K., Eisenhauer, A., Chaudrhry, V., Arbuck, S.G., Donehower, R.C.** "Clinical toxicities encountered with paclitaxel (Taxol[®])" *Semin. Oncol*, **20(4)**, Suppl. 3, 1-15 (1993).
34. **Lubejko, B.G., Sartorius, S.E.** "Nursing considerations in paclitaxel (Taxol[®]) administration" *Semin. Oncol*, **20(4)**, Suppl. 3, 26-30 (1993).
35. **Arbuck, S.G., Canetta, R., Onetto, N., Christian, M.C.** "Current dosage and schedule issues in the development of paclitaxel (Taxol[®])" *Semin. Oncol*, **20(4)**, Suppl. 3, 31-39 (1993).
36. **Apfel, S.C.** "Docetaxel neuropathy" *Neurology*, **46**, 2-3 (1996).
37. **Stiffness, M.** "Overview of paclitaxel research, In: Taxane anticancer agents: Basic science and current status" in Georg GI, Chen TT, Ojima I, Vyas DM, (eds.), *ACS Symp. Ser.* **583**, Washington, 1-17 (1995).
38. **Heinstein, P.F., Chang, C.** "Taxol" *Annu. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol*, **45**, 663-674 (1994).
39. **Gueritte-Voegelien, F., Guenard, D., Dubois, J., Wahl, A., Potier, P.** "Recherches chimique et biologique autour du taxol (paclitaxel) et du taxotere (docetaxel), nouveaux agents antitumoraux" *J. Pharm. Belg.*, **49(3)**, 193-205 (1994).

40. **Georg, G.I., Boge, T.C., Cheruvallath, Z.S., Clowers, J.S., Harriman, G.C.B., Hepperle, M., Park, H.** "The Medicinal chemistry of taxol" in Suffness M (ed.), *Taxol: Science and Applications*, CRC Press, Boca Raton, Florida, 317-378 (1995).
41. **Kingston, D.G.I.** "Recent advances in the chemistry and structure-activity relationships of paclitaxel" in Georg GI, Chen TT, Ojima I, Vyas DM, (eds.), *ACS Symp. Ser. 583*, Washington, 203-216 (1995).
42. **Wall, M.E., Wani, M.** "History and future prospects of camptothecin and taxol" in Cordell G (ed.), *The Alkaloids*, Academic Press, New York, 50, 509-536 (1998).
43. **Dubois, J., Guenard, D., Gueritte-Voegelein, F., Guedira, N., Potier, P., Gillet, B., Beloeil, J.C.** "Conformational of Taxotere® and analogues determined by NMR spectroscopy and molecular modeling studies" *Tetrahedron*, 49(30), 6533-6544 (1993).
44. **Vander Velde, D.G., Georg, G.I., Grunewald, G.L., Gunn, C.W., Mitscher, L.A.** "Hydrophobic collapse of taxol and taxotere solution conformations in mixtures of water and organic solvent" *J. Am. Chem. Soc.*, 115(24), 11650-11651 (1993).
45. **Mastropaolo, D., Camerman, A., Luo, Y., Brayer, G.D., Camerman, N.** "Crystal and molecular structure of paclitaxel (taxol)" *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 92(15), 6920-6924 (1995).
46. **Williams, H.J., Scott, A.I., Dieden, R.A., Swindell, C.S., Chirlian, L.E., Francl, M.M., Heerding, J.M., Krauss, N.E.** "NMR and molecular modeling study of active and inactive taxol analogues in aqueous and nonaqueous solution" *Can. J. Chem.*, 72(1), 252-260 (1994)