

YÜKSEK RİSKLİ GESTASYONEL TROFOBlastİK NEOPLAZİDE EMA-CO KEMOTERAPİSİNE BAĞLI TOKSİSİTE PROFİLİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Taner TURAN*, Dr. Özlem KERİMOĞLU*, Dr. Nejat ÖZGÜL*, Dr. Burcu AYKAN*, Dr. Nurettin BORAN*,
Dr. İskender KÖĞ*, Dr. Gökhan TULUNAY*, Dr. M. Faruk KÖSE*

ÖZET

Amaç: Bu çalışma, yüksek riskli GTN tedavisinde EMA-CO rejiminin toksisite profilinin değerlendirilmesini amaçlamaktadır.

Materyal ve Metot: 1994-2004 yılları arasında yüksek riskli gestasyonel trofoblastik neoplazi (GTN) tanısı alan 33 hasta EMA-CO kemoterapisiyle tedavi edildi. 23 hasta (110 kür) EMA-CO tedavisini birincil olarak (Grup 1), tek ajan metotreksat veya MAC III kemoterapisine yanıt vermeyen 10 hastaysa (49 kür) ikincil olarak aldı (Grup 2). Hastalar kemoterapi süresince toksisite, kemoterapi alabilirlik ve cevap açısından haftada bir tam kan sayımı, serum biyokimya, serum b-HCG ve pelvik muayene ile değerlendirildi. Her kemoterapi siklusu öncesinde kemik iliği, hepatic ve renal fonksiyon yeterliliği açısından hastalar tetkik edildi.

Sonuçlar: En sık ve en ciddi yan etki hematolojik toksisiteydi. Nötropeni dışında grade 4 toksisiteye rastlanmadı. Hastaların %9.1'inde ve kürlerin %1.9'unda grade 4 düzeyinde nötropeni gelişti. Mukozit, alopesi ve anemi gelişimi Grup 1'de, diare Grup 2'de belirgindi. 13 hastada (%39.4) toplam 19 kür (%11.9) toksisiteden dolayı gecikmeli olarak verildi. Toksikite nedeniyle kemoterapi terk edilmedi veya kemoterapi rejimi değiştirilmedi.

Tartışma: EMA-CO kemoterapi rejimini birincil veya ikincil olarak almak toksisite profilini belirgin olarak etkilememektedir. Kemoterapi sonrasında gelişen toksisite kabul edilebilir düzeyde olup ve kalıcı toksisiteye oluşmamaktadır.

Anahtar Kelimeler: EMA-CO, toksisite, gestasyonel trofoblastik neoplazi.

GİRİŞ

Nonmetastatik ve düşük riskli metastatik gestasyonel trofoblastik neoplazilerde (GTN) kemoterapi ile %100'e yaklaşan oranlarda tedavi başarısı elde edilmektedir (1-5). Bu hastaların çoğunda tek ajan ke-

ABSTRACT

Objective: To evaluate toxicity profile of EMA-CO chemotherapy regimen for the treatment of high risk gestational trophoblastic neoplasia (GTN).

Materials and Methods: Thirty-three patients with high risk GTN have been treated with EMA-CO chemotherapy between 1994 and 2004. Of these 33 patients 23 (110 courses) received EMA-CO as primary treatment (Group 1), whereas the remaining 10 patients (49 courses) who were unresponsive to single agent methotrexate or MAC III chemotherapy received EMA-CO as secondary treatment (Group 2). Patients were followed by weekly complete blood count, serum biochemistry, β -HCG and pelvic examination in terms of ability to receive chemotherapy, toxicity and response to chemotherapy. Prior to every course of chemotherapy, patients were evaluated in terms of sufficiency of bone marrow, hepatic and renal functions.

Results: Adverse hematological side effects were the most common and serious toxicity. There was no grade 4 toxicity, except for neutropenia. Grade 4 neutropenia developed in 9.1% of patients and 1.9% of courses. Mucositis, alopecia and anemia were more common in Group 1, while diarrhea was more common in Group 2. A total of 19 courses (11.9%) have been delayed in 13 patients (39.4%) because of toxicity. However, none of the chemotherapy courses were cancelled or changed.

Conclusion: Receiving EMA-CO chemotherapy regimen as a primary or secondary treatment do not seem to affect toxicity profile. Toxicity following chemotherapy was in acceptable range and no permanent toxicity developed.

Keywords: EMA-CO, toxicity, gestational trophoblastic neoplasia.

moterapisiyle (genellikle metotreksat, aktinomisin D veya etoposid) remisyon sağlanabilmektedir (6-7).

Yüksek riskli GTN'de, kemoterapide çoklu ajan kullanılmasına rağmen %10-30 oranında ilaca direnç ve yüksek oranda metastaz ve rekürrens görülmekte-

dir (8-10). Önceleri MAC (metotreksat, aktinomisin D, siklofosfamid veya klorambusil) veya CHAMO-MA protokolleri (hidroksiüre, aktinomisin D, metotreksat, folinik asit, sitoksan, vinkristin, adriamisin) kullanılmıştır. Ardından Newlands, 1980'lerde formüle ettiği EMA-CO (etoposid, metotreksat, folinik asit, aktinomisin D, siklofosfamid, vinkristin) kemoterapisiyle uzun süreli yaşam oranının %80'e çıktığını göstermiştir (11). Bugün EMA-CO rejimi yüksek riskli GTN'de en çok tercih edilen tedavi seçeneğidir. Ayrıca bu rejimde tespit edilen toksisite profili diğer rejimlere benzer oranlar göstermektedir (11-14).

Bu çalışma, yüksek riskli GTN tedavisinde EMA-CO rejiminin toksisite profilinin değerlendirilmesini amaçlamaktadır.

MATERYAL ve METOD

Hastaların GTN skorlaması 2000 yılına kadar, 1983 yılında Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization-WHO) tarafından geliştirilen skorlama sistemi kullanılarak yapılmıştır. 2000 yılından sonra FIGO'nun modifiye ettiği WHO'nun yeni skorlama sistemi kullanılmıştır. 1983 yılında WHO tarafından bildirilen skorlama sistemine göre GTN, düşük riskli (skor ≤ 5), orta riskli (skor: 6-7) ve yüksek riskli (skor

≥ 8) olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır (15). Düşük risk grubunda olanlara tek ajan metotreksat, orta risk grubunda olanlara MAC III ve yüksek risk grubunda olanlara EMA/CO kemoterapi rejimleri uygulanmıştır. Düşük ve orta risk grubunda direnç gelişen hastalara EMA/CO verilmiştir.

1994-2004 yılları arasında yüksek riskli GTN tanısı alan 33 hasta EMA-CO kemoterapisiyle tedavi edilmiştir. Tablo-I'de EMA-CO kemoterapi protokolü görülmektedir. EMA-CO tedavisini 23 hasta birincil olarak (Grup 1), tek ajan metotreksat (4 hasta) veya MAC III kemoterapisine (6 hasta) yanıt vermeyen 10 hasta ikincil olarak almıştır (Grup 2).

Tedavi öncesinde fizik muayene, PA akciğer grafisi, toraks ve tüm abdomen bilgisayarlı tomografisi, serum β -HCG (radioimmünoassay ile çalışılmıştır), rutin kan sayımı, serum biyokimya ölçümleri ile hastalar değerlendirilmiştir. Hastalar, kemoterapi süresince toksisite, kemoterapi alabilirlik ve cevap açısından haftada bir tam kan sayımı, serum biyokimya, serum β -HCG ve pelvik muayene ile izlenmiştir.

Hastalar her kemoterapi öncesinde yeterli kemik iliği (lökosit ≥ 3000 /ml, trombosit ≥ 100000 /ml, hemoglobin ≥ 10 mg/dl), hepatik (total bilirubin, AST ve ALT normalin üst sınırının iki katından düşük olacak)

Tablo 1. EMA/CO Kemoterapisi

EMA		
1. Gün	Etoposid	100 mg/m ² , 200 ml %0.9 NaCl içinde 30 dakikada İV infüzyon
	Aktinomisin D	0.5 mg İV puşe
	Metotreksat	100 mg/m ² İV puşe ve 200 mg/m ² 1000 cc %5 dekstroz içinde 12 saatte infüzyon
2. Gün	Etoposid	100 mg/m ² , 200 ml %0.9 NaCl içinde 30 dakikada İV infüzyon
	Aktinomisin D	0.5 mg İV puşe
	Folinik Asit	Metotreksatın verilmesinden 24 saat sonra başlamak üzere folinik asit 15 mg İM veya oral olarak her 12 saatte bir 4 doz
CO		
8. Gün	Vinkristin	1 mg/m ² İV puşe
	Siklofosfamid	600 mg/m ² İV infüzyon

Tedavi 15 günde bir uygulanmaktadır.

ve renal (glomerüler filtrasyon hızı ≥ 60 ml/dk olmalı) fonksiyon yeterliliği açısından değerlendirilmiştir. Profilaktik olarak G-CSF veya eritropoetin verilmiş ancak hemoglobin değerinin 10 g/dl'nin altında olması durumunda kemoterapi öncesi kan transfüzyonu yapılmıştır. Kemoterapi toksisitesi WHO kriterlerine göre değerlendirilmiştir (16).

İstatistiksel olarak univaryant analiz için Chi-square testi kullanıldı. $P < 0.05$ olması anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması 33.7 yıl (19-57), median takip süresi 53.4 (3-129) aydı. 23 hasta EMA-CO'yu birincil seçenek olarak almış (Grup 1) ve bu gruba toplam 110 (%69.2) kemoterapi kürü verilmişti. 10 hastaysa ikincil olarak EMA-CO almış (Grup 2) ve bu

hastalara toplam 49 (%36.8) kemoterapi kürü uygulanmıştı. Verilen kür, tüm hastalar için ortalama 4.8'di. Birinci gruba ortalama 4.8, ikinci gruba ortalama 4.9 kemoterapi kürü verilmişti. Uygulanan kür sayısı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu.

Kemoterapi sırasında grade 4 toksisite olarak sadece nötropeni gözlemlendi.

Hematolojik toksisite incelendiğinde, 26 hastada (%78.8) ve toplam 67 kürde (%42.1) anemi tespit edildi. (Tablo 2). 18 hastada (%54.5) ve 36 kürde (%22.6) nötropeni mevcuttu. Bu hastaların 3'ünde (%9.1), toplam 3 kürde (%1.9) grade 4 nötropeni gelişimi tespit edildi. Febril nötropeni sadece bir hastada (%3) ve bir kürde (%0.6) gelişti. Trombositopeni 6 hastada (%18.2) ve 9 kürde (%5.7) tespit edildi (Tablo 2).

Tablo 2. Genel Toksikite Profili

Parametre		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Anemi	Kür Başına	92 (%57.9)	45 (%28.3)	20 (%12.6)	2 (%1.3)	-
	Kişi Başına	7 (%21.2)	11 (%33.3)	13 (%39.4)	2 (%6.1)	-
Nötropeni	Kür Başına	123 (%77.4)	17 (%10.7)	8 (%5)	8 (%5)	3 (%1.9)
	Kişi Başına	15 (%45.5)	6 (%18.2)	4 (%12.1)	5 (%15.2)	3 (%9.1)
Trombositopeni	Kür Başına	150 (%94.3)	3 (%1.9)	4 (%2.5)	2 (%1.3)	-
	Kişi Başına	27 (%81.8)	2 (%6.1)	3 (%9.1)	1 (%3)	-
KCFT	Kür Başına	140 (%88.1)	16 (%10.1)	3 (%1.9)	-	-
Bozukluğu	Kişi Başına	19 (%57.6)	11 (%33.3)	3 (%9.1)	-	-
Bilurubin	Kür Başına	157 (%98.7)	1 (%0.6)	1 (%0.6)	-	-
Yüksekliği	Kişi Başına	31 (%94)	1 (%3)	1 (%3)	-	-
ALP	Kür Başına	153 (%96.2)	6 (%3.8)	-	-	-
Yüksekliği	Kişi Başına	30 (%90.9)	3 (%9.1)	-	-	-
Mukozit	Kür Başına	111 (%69.8)	19 (%11.9)	27 (%17)	2 (%1.3)	-
	Kişi Başına	8 (%24.2)	9 (%27.3)	15 (%45.5)	1 (%3)	-
Bulantı-Kusma	Kür Başına	76 (%47.8)	53 (%33.3)	29 (%18.2)	1 (0.6)	-
	Kişi Başına	6 (%18.2)	11 (%33.3)	15 (%45.5)	1 (%1.3)	-
Diare	Kür Başına	141 (%88.7)	6 (%3.8)	9 (%5.7)	3 (%1.9)	-
	Kişi Başına	24 (%72.7)	3 (%9.1)	5 (%15.2)	1 (%3)	-
Cilt	Kür Başına	157 (%98.7)	-	2 (%1.3)	-	-
	Kişi Başına	31 (%93.9)	-	2 (%6.1)	-	-
Reaksiyonu	Kişi Başına	8 (%24.2)	5 (%15.2)	6 (%18.2)	14 (%42.4)	-
Saç	Kişi Başına	19 (%57.6)	14 (%42.4)	-	-	-
Nöropati	Kişi Başına	21 (%63.6)	12 (%36.4)	-	-	-
Konstipasyon	Kişi Başına	24 (%72.7)	9 (%27.3)	-	-	-
Ağrı	Kişi Başına					

Tablo 3. Grup 1 ve 2 arasında hematolojik açıdan kür başına toksisite oranları.

Toksosite	Grup 1	Grup 2	Anlamlılık
Anemi			P=0.039
Grade 0	59 (%53.6)	33 (%67.3)	
Grade 1	30 (%27.3)	15 (%30.6)	
Grade 2	19 (%17.3)	1 (%2.1)	
Grade 3	2 (%1.8)	-	
Grade 4	-	-	
Nötropeni			P=0.988
Grade 0	84 (%76.3)	39 (%79.6)	
Grade 1	12(%10.9)	5 (%10.2)	
Grade 2	6 (%5.5)	2 (%4.1)	
Grade 3	6 (%5.5)	2 (%4.1)	
Grade 4	2 (%1.8)	1 (%2)	
Trombositopeni			P=0.913
Grade 0	103 (%93.7)	47 (%96)	
Grade 1	2 (%1.8)	1 (%2)	
Grade 2	3 (%2.7)	1 (%2)	
Grade 3	2 (%1.8)	-	
Grade 4	-	-	

Hepatotoksosite incelendiğinde, 14 hastada (%42.4), 19 kürde (%11.9) ve sadece grade 1 ve 2 düzeyinde KCFT yükselmesi tespit edildi. Bilirubin düzeylerinin yükselmesine iki (%6) hastada ve iki kürde (%1.2) rastlanıldı. ALP yüksekliği üç hastada (%9.1) ve altı kürde (%3.8) grade 1 düzeyinde gözlemlendi. Grade 3 ve 4 hepatotoksositeye rastlanılmadı.

Mukozitin 25 hastada (%75.8) ve toplam 48 kürde (%30.2) geliştiği gözlemlendi. Bulantı-kusma 27 hastada (%81.8), toplam 83 kürde (%52.2) tespit edildi. Grade 3 toksisite sadece bir hastada (%3) ve bir kürde (%0.6) mevcuttu. Diare 9 hastada (%27.3) ve 18 kürde (%11.3) tespit edildi. Grade 3 diare sadece bir hastada (%3) ve üç kürde (%1.9) gelişmişti. Konstipasyon 12 hastada (%36.4), ağrı ise 9 hastada (%27.3) ve sadece grade 1 düzeyinde tespit edildi.

Nöropati 14 hastada (%42.4) gelişti ve sadece grade 1 düzeyindeydi. Nöropati günlük yaşamı etkileyecek düzeyde değildi. İlaç ateşi bir hastada (%3) ve bir kürde (%0.6) grade 1 düzeyinde gelişti.

Böbrek toksisitesi değerlendirildiğinde; hematüri bir hastada (%3), proteinüri bir hastada (%3), üre yüksekliği bir hastada (%3) ve her birinin bir kürde (%0.6) grade 1 düzeyinde geliştiği belirlendi.

EMA-CO kemoterapisini birincil veya ikincil olarak almanın toksisite profili üzerindeki etkisi değerlendirildi.

Hematolojik toksisite açısından, anemi gelişimi Grup 1'de kür başına daha belirgindi (Tablo 3). Ancak kişi başına değerlendirmede anlamlı fark bulunmadı (P=0.055) (Tablo 4). Tedaviyi birincil veya ikincil olarak almak gelişen nötropeni ve trombositopeni oranlarını etkilememektedir. Febril nötropeni sadece Grup 2'de gelişti.

Hepatotoksosite açısından, Grup 1 ve Grup 2 arasında kür (Tablo 5) ve kişi başına (Tablo 6) farklılık tespit edilmedi.

Mukozit gelişimiyle ilgili olarak tedavi grupları arasında kür başına toksisite oranı Grup 1'de belirgindi (P=0.02) (Tablo 5), ancak kişi başına değerlendirmede fark yoktu (Tablo 6).

Tablo 4. Grup 1 ve 2 arasında hematolojik açıdan kişi başına toksisite oranları.

Toksisite	Grup 1	Grup 2	Anlamlılık
Anemi			P=0.055
Grade 0	4 (%12.4)	3 (%30)	
Grade 1	5 (%21.7)	6 (%60)	
Grade 2	12 (%52.2)	1 (%10)	
Grade 3	2 (%8.7)	-	
Grade 4	-	-	
Nötropeni			P=0.824
Grade 0	9 (%39.1)	6 (%60)	
Grade 1	5 (%21.7)	1 (%10)	
Grade 2	3 (%13.1)	1 (%10)	
Grade 3	4 (%17.4)	1 (%10)	
Grade 4	2 (%8.7)	1 (%10)	
Trombositopeni			P=0.096
Grade 0	19 (%82.6)	8 (%80)	
Grade 1	-	2 (%20)	
Grade 2	3 (%13)	-	
Grade 3	1 (%4.4)	-	
Grade 4	-	-	

Bulantı-kusmayla ilgili grade 3 toksisite sadece Grup 2'de gelişmişti. Toksisite oranlarında her iki grup arasında fark yoktu. Diarenin Grup 1'de 6 hastada (%26), 10 kürde (%9), Grup 2'de 3 hastada (%30) ve 8 kürde (%16.3) geliştiği gözlemlendi. Grade 3 diare sadece Grup 2'de gelişmişti. Kür başına değerlendirildiğinde Grup 2'de toksisite daha yüksek oranda tespit edildi (Tablo 5). Kişi başına toksisite değerlendirilmesinde farklılık gözlenmedi (Tablo 6).

Her iki grupta birer tane olmak üzere iki olguda ve iki kürde grade 2 düzeyinde cilt reaksiyonu tespit edildi, gruplar arası farklılık yoktu (Tablo 5-6). İlaç ateşi sadece Grup 2'de görüldü (Tablo 5-6). Saç dökülmesi Grup 1'de 18 hastada (%78,3), Grup 2'de 7 hastada (%70) tespit edildi. Kişi başına toksisite oranları karşılaştırıldığında saç dökülmesi Grup 1'de anlamlı olarak fazlaydı (Tablo 6).

13 hastada (%39.4) toplam 19 kür (%11.9) toksisiteden dolayı gecikmeli olarak verildi. Gecikme 15 kürde sadece hematolojik toksisite, 1 kürde hepatolo-

jik toksisite ve 3 kürde hem hematolojik hem hepatolojik toksisite sebebiyleydi. Toksisiteden dolayı kemoterapi terk edilmedi veya kemoterapi rejimi değiştirilmedi.

TARTIŞMA

1980'lerde kullanılmaya başlanan EMA-CO kemoterapisiyle uzun süreli yaşam oranında artış (11), %70-90 arasında değişen yüksek cevap oranları (12-14, 17-19) ve %75-100 sağ kalım oranları (11,12,14,17-19) ile yüksek riskli GTN tedavisinde yüz güldürücü sonuçlar alınmaktadır.

Escobar'ın 2003'te yayınladığı çalışmasında nötropeni %13.5 kürde tespit edilmişken, grade 4 nötropeni yalnızca bir kürde (%0.4) gelişmişti (19). 1999'da yayınlanan Akyol'un çalışmasında, nötropeni kişi başına %57 (20), Bolis'in çalışmasında ise %40.9 oranında bulunmuştur (12). Bizim çalışmamızda %54.5 hastada ve %22.6 kürde nötropeni tespit edilmiştir. Grade 4 nötropenik toksisite hastaların

Tablo 5. Grup 1 ve 2 arasında kür başına toksisite oranları.

Toksosite	Grup 1	Grup 2	Anlamlılık
Hepatik Toksikite			P=0.426
Grade 0	95 (%86.4)	45 (%91.8)	
Grade 1	12 (%10.9)	4 (%8.2)	
Grade 2	3 (%2.7)	-	
Grade 3	-	-	
Grade 4	-	-	
ALP Yüksekliği			P=0.096
Grade 0	104 (%94.5)	49 (%100)	
Grade 1	6 (%5.5)	-	
Grade 2	-	-	
Grade 3	-	-	
Grade 4	-	-	
Mukozit			P=0.02
Grade 0	70 (%63.6)	41 (%83.7)	
Grade 1	13 (%11.8)	6 (%12.2)	
Grade 2	25 (%22.8)	2 (%4.1)	
Grade 3	2 (%1.8)	-	
Grade 4	-	-	
Bulantı-Kusma			P=0.121
Grade 0	57 (%51.8)	19 (%38.8)	
Grade 1	36 (%32.2)	17 (%34.4)	
Grade 2	17 (%15.5)	12 (%24.4)	
Grade 3	-	1 (%2)	
Grade 4	-	-	
Diare			P=0.041
Grade 0	100 (%91)	41 (%83.7)	
Grade 1	5 (%4.5)	1 (%2)	
Grade 2	5 (%4.5)	4 (%8.7)	
Grade 3	-	3 (%6.1)	
Grade 4	-	-	

%9.1'inde ve kürlerin %1.9'unda gelişmişti. EMA-CO'yu birincil veya ikincil olarak almak nötropeni gelişimini etkilememekteydi. Soper'in çalışmasında febril nötropeni %2 olarak bildirilmiştir (14). Bizim çalışmamızda bu oran %3'tür.

Escobar çalışmasında kürlerin %15'inde anemi gelişimini saptamıştır (19). Bolis hastalarının %22.7'sinde anemi geliştiğini bildirmiştir (12). Bu çalışmada kür başına %42.1 ve kişi başına %78.8 oranında anemi geliştiği tespit edildi. Kür başına değer-

lendirildiğinde anemi Grup 1'de anlamlı olarak belirlendi. Anemi bizim çalışmamızda, Escobar'ın çalışmasında olduğu gibi tespit edilen en sık hematolojik toksisiteydi, ancak oranlarımız oldukça yüksekti. Diğer çalışmaları destekler şekilde bizim çalışmamızda anemi açısından grade 4 toksisiteye rastlanmadı (12,19).

EMA-CO tedavisinin sonuçları konusunda bu tedaviyi tanımlayan kişi olan Newlands'ın 1991'de yayınladığı çalışmasında EMA-CO toksisitesinin öngö-

Tablo 6. Grup 1 ve 2 arasında kişi başına toksisite oranları.

Toksosite	Grup 1	Grup 2	Anlamlılık
Hepatik Toksikite			P=0.470
Grade 0	13 (%56.5)	6 (%60)	
Grade 1	7 (%30.5)	4 (%40)	
Grade 2	3 (%13.3)	-	
Grade 3	-	-	
Grade 4	-	-	
ALP Yüksekliği			P=0.231
Grade 0	20 (%86.9)	10 (%100)	
Grade 1	3 (%13.1)		
Grade 2	-		
Grade 3	-		
Grade 4	-		
Mukozit			P=0.145
Grade 0	5 (%21.7)	3 (%30)	
Grade 1	4 (%17.4)	5 (%50)	
Grade 2	13 (%56.5)	2 (%20)	
Grade 3	1 (%4.4)	-	
Grade 4	-	-	
Bulantı-Kusma			P=0.374
Grade 0	5 (%21.7)	1 (%10)	
Grade 1	7 (%30.5)	4 (%40)	
Grade 2	11 (%47.8)	4 (%40)	
Grade 3	-	1 (%10)	
Grade 4	-	-	
Diare			P=0.279
Grade 0	17 (%74)	7 (%70)	
Grade 1	3 (%13)	-	
Grade 2	3 (%13)	2 (%20)	
Grade 3	-	1 (%10)	
Grade 4	-	-	
Cilt Reaksiyonu			P=0.521
Grade 0	22 (%95.6)	9 (%90)	
Grade 1	-	-	
Grade 2	1 (%4.4)	1 (%10)	
Grade 3	-	-	
Grade 4	-	-	
Alopesi			P=0.022
Grade 0	5 (%21.7)	3 (%30)	
Grade 1	1 (%4.4)	4 (%40)	
Grade 2	4 (%17.4)	2 (%20)	
Grade 3	13 (%56.5)	1 (%10)	
Grade 4	-	-	

devamı

Tablo 6. (devamı)

Toksosite	Grup 1	Grup 2	Anlamlılık
Periferik Nöropati			P=0.178
Grade 0	15 (%65.2)	4 (%40)	
Grade 1	8 (%34.8)	6 (%60)	
Grade 2	-	-	
Grade 3	-	-	
Grade 4	-	-	
Konstipasyon			P=0.178
Grade 0	15 (%65.2)	4 (%40)	
Grade 1	8 (%34.8)	6 (%60)	
Grade 2	-	-	
Grade 3	-	-	
Grade 4	-	-	
Ağrı			P=0.566
Grade 0	17 (%74)	7 (%70)	
Grade 1	6 (%26)	3 (%30)	
Grade 2	-	-	
Grade 3	-	-	
Grade 4	-	-	

rülebilir ve manüple edilebilir olduğu; hematopoetik büyüme faktörleri olan G-CSF veya GM-CSF kullanımını ile ilaç dozlarının artırılabilmesine ışık tutulmuştur (11).

Bolis'in çalışmasında yalnızca bir hastada (%2.7) geçici periferik nöropati tespit edilmişken (12), bu çalışmada periferik nöropati 36 kürde (%22.6) grade 1 düzeyinde ve 14 (%42.6) hastada tespit edildi. Nöropati gelişimi günlük yaşamı etkileyecek düzeyde değildi. Gruplar arası nöropati gelişimi açısından farklılık tespit edilmedi.

Toksosite nedeniyle tedavi gecikmesi Escobar'ın 2003'te yayınladığı çalışmasında %13.5 (19), Schink'in 1992'de yayınladığı çalışmasında ise %12.5 (13) oranında bildirilmiştir. Bu çalışmada kemoterapi toksisitesi nedeniyle tedavi gecikmesi, diğer

çalışmaları destekler şekilde kürlerin %11.9'unda tespit edilmiştir. Newlands'ın 1991'de yayınladığı çalışmasında (11) olduğu gibi bizim çalışmamızda da doz sınırlayıcı toksisite birinci planda hematolojik toksisiteydi.

Yapılan çalışmalar EMA-CO toksisitesinin ılımlı ve öngörülebilir olduğunu rapor etmişlerdir (11,14,19). Bu çalışmalar içerisinde EMA-CO kemoterapi rejimini ilk ve ikinci basamak olarak alan hastalar içermelerine rağmen, bu grupların toksisite profilleri karşılaştırılmamıştır. Bu çalışmada bu iki grubu karşılaştırdık. Bizim çalışmamızda tespit edilen toksisite profili kabul edilebilir düzeydeydi. Sonuçta etkinliği ve kabul edilebilir toksisite profili nedeniyle EMA-CO, yüksek riskli GTN tedavisinde bugün için en önemli kemoterapi seçeneğidir.

KAYNAKLAR

1. Wong LC, Choo YC, Ma HK. Primary oral etoposide therapy in gestational trophoblastic disease. *Cancer* 1986, 58: 14-17.
2. Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR. Ten years' experience with metotrexate and folinic acid as primary therapy for gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol* 1986, 23: 111-118.
3. Jones WB. Gestational trophoblastic disease: What have we learned in past decade? *Am J Obstet Gynecol* 1990, 162: 1286-1295.
4. Soto-Wright V, Goldstein DP, Bernstein MR, Berkowitz RS. The management of gestational trophoblastic tumors with etoposide, metotrexate and actinomycin D. *Gynecol Oncol* 1997, 64: 156-159.
5. Lurain JR, Sciarra JJ. Study and treatment of gestational trophoblastic disease at the Jhon I. Trophoblastic Disease Center, 1962-1990. *Eur J Gynaecol Oncol* 1991, 12: 425-428.
6. Homesley, HD. Development of single-agent chemotherapy regimens for gestational trophoblastic disease. *J. Reprod Med* 1994, 39: 185-192.
7. Kohorn, EI. Single agent chemotherapy for nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasia. *J Reprod Med* 1991, 36: 49-55.
8. Jones WB, Cardinale C, Lewis JL Jr. Management of high-risk gestational trophoblastic disease: The Memorial Hospital experience. *Int J Gynecol Cancer* 1997, 7: 27-33.
9. Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR. Modified triple chemotherapy in the management of high-risk gestational trophoblastic tumors. *Gynecol Oncol* 1980, 55: 565-570.
10. Surwit EA, Hammond CB. Treatment of metastatic trophoblastic disease with poor diagnosis. *Obstet Gynecol* 1980, 55: 565-570.
11. Newlands ES, Bagshawe KD, Begent RHJ, Rustin GJS, Holden L. Results with the EMA/CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, vincristine) regimen in high-risk gestational trophoblastic tumors, 1976 to 1989. *Br J Obstet Gynaecol* 1991, 98: 550-557.
12. Bolis G, Bonazzi C, Landoni F, Mangili G, Vergadaro F, Zanaboni F, Mangioni C. EMA/CO regimen in high risk gestational tumor. *Gynecol Oncol* 1988, 31: 439-444.
13. Schink JC, Singh DK, Rademaker AW, Miller DS, Lurain JR. Etoposide, metotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide and vincristine for the treatment of high-risk gestational tumors. *Obstet Gynecol* 1992, 80: 817-820.
14. Soper JT, Evans AC, Clark-Pearson DL, Berchuck A, Rodriguez G, Hammond CB. Alternating weekly chemotherapy with etoposide-methotrexate-dactinomycin/cyclophosphamide-vincristine for high-risk gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 1994, 83: 113-117.
15. World Health Organization (WHO), Scientific Group: Gestational Trophoblastic Disease, Geneva, WHO, 1983 Technical Report Series 692, pp: 1-81.
16. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. WHO Offset Publication 1979, No:148.
17. Kim SJ, Bae SN, Kim JH, Kim CJ, Jung JK. Risk factors for the prediction of treatment failure in gestational trophoblastic tumors treated with EMA/CO regimen. *Gynecol Oncol* 1998, 71: 247-253.
18. Bower M, Newlands S, Holden L, Short D, Brock C, Rustin GJ et al. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic tumors: results from a cohort of 272 patients. *J Clin Oncol* 1997, 15: 2636-2643.
19. Escobar PF, Lurain JR, Singh DK, Bozorgi K, Fishman DA. Treatment of high-risk gestational trophoblastic neoplasia with etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide and vincristine chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2003, 91: 552-557.
20. Akyol D, Mungan T, Baltacı V, Kozinoğlu H, Oğuz S, Öztekin O, Gökmen O. Clinical assessment of EMA/CO induced DNA damage in peripheral blood lymphocytes of high-risk gestational trophoblastic tumor patients. *Eur J Gynecol Oncol* 1999, 20: 150-155.