

FIRST-LINE SİSPLATİN/PAKLİTAKSEL VE KARBOPLATİN/PAKLİTAKSEL KEMOTERAPİ KOMBİNASYONLARININ KİLO DEĞİŞİMİ ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Taner Turan, Dr. Hatice Yıldırım, Dr. Serap Bozok Dr. Eda Uludağ Dr. Gökhan Tulunay,
Dr. Nurettin Boran, Dr. İskender Kög, Dr. M. Faruk Köse

ÖZET

Amaç: Kanser hastalarında oluşan kilo değişimleri hastaların yaşam oranlarını etkilemektedir. Bu çalışmanın amacı first-line olarak uygulanan paklitaksel/sisplatin (P-Cis) ve paklitaksel/karboplatin (P-Car) kemoterapi kombinasyonlarının kilo değişimleri üzerine olan etkilerini belirlemektir.

Materyal ve Metot: 1993-2006 tarihleri arasında epiteliyal over veya ileri evre endometrium kanseri tanısıyla sitoredüktif cerrahi uygulanan ve takiben first-line kemoterapi olarak paklitaksel/platinum kombinasyonunu almış 338 hastaya ait toksisite verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Kemoterapiye üç saatte infüzyonla gidecek şekilde 175 mg/m² dozunda paklitakselle başlandı. Takiben AUC=6'dan hesaplanan karboplatin bir saatte infüzyonla veya sisplatin 75 mg/m² dozunda iki saatte infüzyonla verildi. Tedavi 21 gün arayla uygulandı. Hastaların kemoterapiye başlamadan önceki ve kemoterapi bitimindeki kiloları ölçülerek kilo değişimleri belirlendi.

Bulgular: Hasta grubunda median yaş 53.5'di. 338 hasta toplam 2016 kür kemoterapi aldı. 130 hastaya toplam 778 kür P-Cis, 208 hastaya toplam 1238 kür P-Car kemoterapi kombinasyonu verildi. Her iki grup arasında uygulanan kemoterapi kür sayısı açısından farklılık yoktu. Tüm grupta kemoterapi süresince ortalama kilo değişimi 0.8 kg'dı (-28—16). P-Cis grubunda ortalama kilo artışı 0.3 kg (-28—16) iken P-Car grubunda 1.1 kg'dı (-15—13). İki grup arasında anlamlı farklılık yoktu.

Sonuç: Bu çalışmaya göre kemoterapi süresince gözlenen kilo değişimi minimum düzeyde olup (0.8 kg), uygulanan kemoterapi kombinasyonları kilo değişimi üzerine etkili değildi.

Anahtar Kelimeler: Kemoterapi, kilo değişimi.

ABSTRACT

Objective: Weight changes may affect the survival rates in cancer patients. The aim of this study was to compare the effect of first-line paclitaxel/cisplatin (P-Cis) and paclitaxel/carboplatin (P-Car) on weight changes.

Materials and Methods: Between 1993 and 2006, 338 patients who were operated, because of epithelial ovarian cancer or advanced endometrial cancer and taken first-line paclitaxel/platinum chemotherapy. Chemotherapy was started with the dose of 175 mg/m² paclitaxel (three hours infusion) and followed by the dose of carboplatin which was calculated by AUC=6 in one hour infusion or 75 mg/m² dose of cisplatin in two hours infusion. The chemotherapy was given every 21 days. The patient weight was noted before and after first-line treatment and changes were documented.

Results: The median age of the patient group was 53.5. The 338 patients received totally 2016 chemotherapy courses. 778 courses P-Cis was given in 130 patients and 1238 courses P-Car was given in 208 patients. Between these groups there was no difference for number of chemotherapy courses. Mean weight change in all patients was 0.8kg (-28—16). In cisplatin group weight increase was 0.3 kg (-28—16) and in carboplatin group was 1.1 kg (-15—13). There was no significant difference among two groups.

Conclusion: In this study, weight change during chemotherapy is minimum and paclitaxel/platinum combination chemotherapy has no effect on changes in weight.

Key words: Cisplatin, Carboplatin, Weight change.

Geliş tarihi: 12/12/2006

Kabul tarihi: 24/02/2007

Ankara Etlik Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Kliniği ANKARA

İletişim: Dr. Taner TURAN

Ankara Etlik Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Kliniği ANKARA

Tel: (0 532) 793 33 57

E-posta: turantaner@yahoo.com

GİRİŞ

Epiteliyal over kanserlerinde ve ileri evre endometriyum kanserlerinde sitoredüktif cerrahi sonrası uygulanan adjuvant kemoterapide günümüzdeki standart tedavi paklitaksel/platinum kombinasyonudur. Sisplatin ve karboplatin arasında etkinlik açısından fark olmamasına rağmen, karboplatinin toksisite profili daha kabul edilebilir düzeydedir (1,2). Karboplatin, daha az emetojenik, nefrotoksik ve nörotoksik olması nedeniyle günümüzde sisplatininden daha fazla tercih edilmektedir.

Kanser hastalarındaki kilo değişimi, hastaların bağışıklık sistemi, yaşam kalitesi, tedaviye cevabı ve toksisite gelişimi üzerinde etkili olduğundan, birçok çalışmaya konu olmuştur (3-9). Bu çalışmada first-line kemoterapi süresince var olan kilo değişikliği ve bunun üzerine sisplatinin ve karboplatinin etkinliği değerlendirildi.

MATERYAL VE METOD

1993-2006 yılları arasında epiteliyal over kanseri ve ileri evre endometriyum adenokanseri tanısıyla sitoredüktif cerrahi uygulanmış ve sonrasında first-line kemoterapi olarak paklitaksel/platinum kombinasyonu almış 338 hastaya ait toksisite verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Neoadjuvant kemoterapi veya radyoterapi almış olanlar ve sekonder malignitesi bulunanlar çalışmaya dahil edilmedi. 130 hastaya toplam 778 kür paklitaksel/sisplatin (P-Cis), 208 hastaya toplam 1238 kür paklitaksel/karboplatin (P-Car) kemoterapi kombinasyonu verildi. Kemoterapi almadan önce hastalarda, GOG (Gynecologic Oncology Group) standartlarına göre performans durumunun 2'nin üzerinde olmasına, yeterli kemik iliği, hepatik ve renal fonksiyonun olmasına (lökosit $\geq 3000/\text{ml}$, trombosit $\geq 100000/\text{ml}$, hemogloblin $\geq 10 \text{ mg/dl}$, total bilirubin, AST ve ALT'nin normal üst sınırının iki katından düşük olması, glomerüler filtrasyon hızının 60 ml/dakika ve üzerinde olması) dikkat edildi.

Kemoterapiye 175 mg/m^2 dozunda paklitakselle başlandı. Hesaplanan doz $500 \text{ cc } \%0.09 \text{ NaCl}$ solüsyonu içinde üç saatte infüzyonla verildi. Takiben $\text{AUC}=6$ 'dan (maksimum 750 mg) hesaplanan karboplatin dozu $1000 \text{ cc } \%5$ dekstroz içinde bir saatte infüzyonla veya sisplatin 75 mg/m^2 dozunda $1000 \text{ cc } \%0.09 \text{ NaCl}$ solüsyonu içinde ve $\%20$ 'lik 500 cc manitolle birlikte iki saatte infüzyonla verildi. Hastaların

daha iyi tolere ettiğini gösteren çalışmalar olduğundan (10) ilaçlar bu sırayla verilmemektedir. Tedavi 21 gün arayla uygulandı. Premedikasyon olarak hastaya deksametazon kemoterapiden 60 dakika önce başlayıp kemoterapiye kadar infüzyonla gönderildi. 5 HT_3 reseptör antagonisti kemoterapiden bir saat önce başlayıp 30 dakikada infüzyonla verildi. Profilaktik olarak G-CSF ve eritropoietin uygulanmadı. Hastaların kemoterapiye başlamadan önceki ve kemoterapi bitimindeki kilo değerleri toksisite formlarından elde edildi ve kemoterapi süresince gelişen kilo değişimleri belirlendi.

İstatistiksel değerlendirme Windows XP işletim sistemi altında çalışan SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 12.0 programında Chi-Square testi ve Anova Table Test kullanılarak yapıldı. $p < 0.05$ olması anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Tüm hasta grubunda ortalama yaş 53.5 'di (18-81). 338 hastaya toplam 2016 kür kemoterapi uygulandı. 130 hastaya toplam 778 kür P-Cis, 208 hastaya toplam 1238 kür P-Car kemoterapi kombinasyonu verildi. Hastalardan 332 'si ($\%98.2$) 6 kür kemoterapi rejimi aldı, buna karşın iki hastaya ($\%0.6$) 5 kür, iki hastaya ($\%0.6$) 4 kür ve iki hastaya ($\%0.6$) 3 kür kemoterapi uygulandı. Kemoterapi öncesi hastaların ortalama kilosunu 67.4 kg 'dı (38-115). İki grup arasında uygulanan yaş, kür sayısı ve kemoterapi öncesinde hastaların ağırlıkları açısından farklılık yoktu (Tablo 1).

Kemoterapi bitiminde hastaların kilosunda, tüm grupta ortalama olarak 0.8 kg ($-28,+16$) artış olduğu gözlemlendi. P-Cis grubunda bu artış ortalama 0.3 kg iken, P-Car grubunda 1.1 kg 'dı. İki grup arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 2).

TARTIŞMA

Kanser hastalarındaki kilo değişimleri, hastaların bağışıklık sistemini, yaşam kalitesini, tedaviye olan cevaplarını, kemoterapiye bağlı toksisite gelişimini ve dolayısıyla hastaların yaşam oranlarını etkilediğinden birçok çalışmaya konu olmuştur (3-9). Malnutrisyonlu hastalarda bağışıklık sistem zayıflamakta, performans durumu kötüleşmekte, yaşam kalitesi düşmekte, kemoterapiye cevap azalmakta ve kemoterapiye bağlı toksisite daha kolay gelişmektedir (4).

Tablo 1—Yaş, Kemoterapi Öncesi Hastaların Kilo Değerleri ve Hastalara Göre Uygulanan Kür Sayısı.

	P-Cis	P-Car	p
Ortalama yaş (min-max)	53.9 (28-81)	53.2 (18-75)	0.309
Ortalama kemoterapi öncesi ağırlık (kg) (min-max)	67.2 (42-115)	67.5 (38-105)	0.806
Uygulanan kür (n=hasta sayısı)			
3 Kür	-	2	0.452
4 Kür	1	1	0.452
5 Kür	-	2	0.452
6 Kür	129	203	0.452

Tümör oluşumu ve gelişimi vücutta metabolik ve nörokimyasal değişikliklere neden olarak anoreksi-kaşeksi gelişimine neden olur. Aynı zamanda kemoterapi alan hastaların çoğunda halsizlik, anoreksi ve dispeptik şikayetler ve buna bağlı kilo kaybı hatta malnutrisyon gelişebilir. Bulantı-kusma kemoterapinin önemli bir yan etkisidir. Kemoterapiye bağlı bulantı-kusma kilo değişimlerini etkilemekte, yaşam kalitesini düşürmekte ve tedavinin devamında sorunlara neden olmaktadır (11,12). Amerikan Klinik Onkoloji Cemiyeti (American Society of Clinical Oncology [ASCO]) kemoterapi ajanlarını sahip oldukları emetojenik potansiyele göre üç gruba ayırmıştır (13). Buna göre, kullanımı sırasında hastaların %30'undan fazlasında bulantı-kusma gelişmesi durumunda kemoterapi ajanı emezis açısından yüksek-risk grubunda, %10-30 arasında gelişirse orta-risk grubunda ve %10'undan azında gelişirse düşük-risk grubunda kabul edilmektedir. Bu sınıflamaya göre sisplatin ve karboplatin yüksek-risk grubuna, paklitaksel orta-risk grubuna girmektedir. Ancak karboplatinin emetojenik özelliği sisplatin kadar belirgin değildir (11,12). Daha az emetojenik, nefrotoksik, nörotoksik olması sebebiyle karboplatin hastalar tarafından sisplatinle oranla daha iyi tolere edilmektedir.

Lin ve ark. sisplatin bazlı kemoterapi ve eş zamanlı radyoterapi alan baş-boyun kanserli hastalarda gelişen mukozit ve disfaji sebebiyle kilo kaybı oluştuğunu ve kilo kaybının böbrek fonksiyonlarında bozulmayla birlikte seyrettiğini saptamışlardır (6).

Harvie, Demark ve Kumar meme kanseri olanlarda kemoterapi esnasında kilo artışı gözlemlenmiştir (14-16). Kumar bu durumu kemoterapiye bağlı olarak tiroid fonksiyonlarının bozulmasıyla açıklamıştır (16). Harvie ve Demark ise kemoterapi alanlarda bazal metabolik hızın ve hastaların günlük aktivitelerinin azaldığını, bunun sonucunda hastalarda kilo artışı meydana geldiğini öne sürmüşlerdir (14,15). Çalışmacılar kilo artışı önlemek için uygun egzersiz programlarının hastalara uygulanması gerektiğini belirtmişlerdir. Aslani ve ark ise adjuvant kemoterapi sırasındaki kilo artışını total vücut sıvısı ve yağ kütleindeki artışa bağlamıştır (9). Biz de çalışmamızın sonucunda totalde, hastalarda minimum düzeyde de olsa kilo artışı saptadık ve uygulanan kemoterapi şeklinin kilo değişimi üzerinde etkili olmadığını gördük.

Kanser tedavisi uygularken maksimum antikanser etkinliği sağlamaya çalışmanın yanı sıra hastaların yaşam kaliteleri belirli standartların üzerinde tutulmalıdır. Tedavi sırasında gelişebilecek bulantı-kusma, iştahsızlık, halsizlik kilo kaybı gibi şikâyetler hastaların uyumunu azaltacak ve hastaların tedaviye cevabını dolayısıyla yaşam süresini olumsuz etkileyecektir. Bu gibi durumlar yakından takip edilmeli ve hastalara gerekli destek tedavisi zamanında sunulmalıdır. Kemoterapi sırasında kilo değişimleri üzerine etkili olan faktörler daha ayrıntılı araştırılmalı ve bunlara yönelik tedavi stratejileri geliştirilmelidir.

Tablo 2—Kemoterapi Süresince Gözlenen Kilo Değişimi ve Uygulanan Kemoterapi Kombinasyonlarının Bunun Üzerine Olan Etkisi.

Kemoterapi kombinasyonu	Kemoterapi Süresince Kilo Değişimi			p
	Ortalama	Minimum	Maksimum	
P-Cis	0.3	-28	16	0.159
P-Car	1.1	-15	13	0.159

KAYNAKLAR

- Ozols R, Bundy B, Fowler J, Clarke-Pearson D, Manuel R, Hartenbach. Randomized phase III study of cisplatin (CIS)/paclitaxel (PAC) versus carboplatin (CARBO)/PAC in optimal Stage III epithelial ovarian cancer (OC): a Gynecologic Oncology Group trial (GOG 158). In: 35th annual meeting of the American Society of Clinical Oncology, 1999, Vol 18, p: 356 (abstr), Perry MC (ed), Atlanta, Georgia: American Society of Clinical Oncology.
- du Bois A, Lueck HJ, Meier W et al. Cisplatin/paclitaxel vs carboplatin/paclitaxel in ovarian cancer: Update of Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) study group trial, 1999. In: 35th annual meeting of the American Society of Clinical Oncology, 1999, Vol 18, p: 356 (abstr), Perry MC (ed), Atlanta, Georgia: American Society of Clinical Oncology.
- Malik NM, Moore GB, Smith G, Liu YL, Sanger GJ, Andrews PL. Behavioral and hypothalamic molecular effects of the anticancer agent cisplatin in the rat: A model of chemotherapy-related malaise? *Pharmacol Biochem Behav.* 2006 Jan 25; [Epub ahead of print].
- Van Cutsem E, Arends J. The causes and consequences of cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs.* 2005; 9 Suppl 2: S 51-63.
- Kadota T, Chikazawa H, Kondoh H et al. Toxicity studies of paclitaxel. (II)—One-month intermittent intravenous toxicity in rats [Article in Japanese] PMID: 7966457 [PubMed - indexed for MEDLINE] *J Toxicol Sci* 1994 Aug; 19 Suppl 1:11-34.
- Lin A, Jabbari S, Worden FP et al. Metabolic abnormalities associated with weight loss during chemoradiation of head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 Dec 1; 63(5): 1413-8.
- Lankester KJ, Phillips JE, Lawton PA. Weight gain during adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: an audit of 100 women receiving FEC or CMF chemotherapy. *Clin Oncol* 2002 Febr; 14(1): 64-7.
- Del Rio G, Zironi S, Valeriani L et al. Weight gain in women with breast cancer treated with adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil. Analysis of resting energy expenditure and body composition. *Breast Cancer Res Treat* 2002 Jun; 73(3): 267-73.
- Aslani A, Smith RC, Allen BJ, Pavlakis N, Levi JA. Changes in body composition during breast cancer chemotherapy with the CMF-regimen. *Breast Cancer Res Treat* 1999 Oct; 57(3): 285-90.
- du Bois A, Luck HJ, Bauknecht T et al. Phase I/II study of the combination of carboplatin and paclitaxel as first-line chemotherapy in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol* 1997, 8(4): 355-61.
- Greimel ER, Bjelic-Radicic V, Pfisterer J, Hilpert F, Daghhofer F, du Bois A. Randomized study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group comparing quality of life in patients with ovarian cancer treated with cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel. *Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group. J Clin Oncol* 2006 Feb 1; 24 (4): 579-586.
- Ahn MJ, Lee JS, Lee KH, Suh C, Choi SS, Kim SH. A randomized double-blind trial of ondansetron alone versus in combination with dexamethasone versus in combination with dexamethasone and lorazepam in the prevention of emesis due to cisplatin-based chemotherapy. *Am J Clin Oncol* 1994 Apr; 17 (2): 150-6.
- Cubeddu LX. Mechanism by which cancer chemotherapeutic drugs induces emesis. *Semin Oncol* 1992; 19 (6 Suppl 15): 2-13.
- Harvie MN, Campbell IT, Baidam A, Howell A. Energy balance in early breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2004 Febr; 83(3): 201-10.
- Demark-Whnefried W, Peterson BL, Winer EP et al. Changes in weight, body composition, and factors influencing energy balance among premenopausal breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* .2001 May 1; 19(9): 2381-9.
- Kumar N, Allen KA, Riccardi D et al. Fatigue, weight gain, lethargy and amenorrhea in breast cancer patients on chemotherapy: Is subclinical hypothyroidism the culprit? *Breast Cancer Res Treat* 2004 Jan; 83(2): 149-59.