

## AKCİĞER KANSERİNDE UYGULANAN KEMOTERAPİYE BAĞLI TOKSİSİTE

### TOXICITIES DUE TO CHEMOTHERAPY IN LUNG CANCER

Melike KAZANCI      Cenk KIRAKLI      Ahmet Emin ERBAYCU      Salih Zeki GÜÇLÜ

Dr. Suat Seren Gögüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gögüs Hastalıkları Kliniği, İzmir

**Anahtar sözcükler:** Akciğer kanseri, kemoterapi, toksisite

**Key words:** Lung cancer, chemotherapy, toxicity

Geliş tarihi: 17 / 06 / 2011

Kabul tarihi: 18 / 07 / 2012

#### ÖZET

Bu çalışmanın amacı, 2004-2010 yılları arasında akciğer kanseri nedeniyle birinci hat kemoterapi alan olgularda tercih edilen kemoterapi kombinasyonlarını ve gelişebilecek kısa dönem yan etkileri ortaya koymaktır.

Hastalar retrospektif olarak çalışmaya alındı. Yaş, cinsiyet, hastalık evresi, performans düzeyi (ECOG skoru), tümör hücre tipi, planlanan kemoterapi uygulaması, birinci kür sonrası oluşan toksisite-leri kaydedildi. Toksisite değerlendirmeleri CTCAE kriterlerine göre yapıldı.

Çalışmaya toplam 803 hasta alındı. En sık rastlanan tümör hücre tipleri, küçük hücreli dışı, skuamöz, adenokarsinom ve küçük hücreli karsinomdu. En fazla tercih edilen kemoterapi kombinasyon rejimleri olarak da Cisplatin+Gemsitabine, Cisplatin+Etoposide ve Cisplatin+Doksetel göze çarpmaktaydı. Bütün rejimler göz önüne alındığında en sık rastlanan toksisiteler anemi ve nötropeni gibi hematolojik toksisitelerdi. Cisplatin bazlı rejim alanların %40'unda, Carboplatin bazlı rejim alanların da %39'unda yan etki gözlenmedi.

Akciğer kanserli hastalarda kemoterapi uygulamaları sırasında, özellikle kısa dönem toksisite-ler açısından anemi, nötropeni ve bulantı-kusma

#### SUMMARY

The aim of this study was to evaluate the chemotherapy combination choices and short term toxicities in lung cancer patients who had first line chemotherapy between 2004 and 2010.

Patients were enrolled retrospectively. Age, gender, disease stage, performance status (ECOG score), histologic type of the tumour, chemotherapy choice and toxicities were recorded. Evaluation of the toxicities were done according to the CTCAE criteria.

A total number of 803 patients were included in the study. The most common tumour types were nonsmall cell, squamous, adenocarcinoma and small cell carcinoma. The most common choice of chemotherapy combinations were Cisplatin+Gemsitabine, Cisplatin+Etoposide and Cisplatin+Docetaxel respectively. When all the chemotherapy regimens were evaluated, the most common toxicities were hematologic ones such as anemia and neutropenia. No side effects were observed in 40% of patients who had Cisplatin based combinations and 39% of patients who had Carboplatin based combinations.

Short term toxicities such as anemia, neutropenia and nausea must be kept in mind in lung cancer

akılda tutulmalıdır. Kemoterapi uygulanacak hastaların seçimi sırasında bu yan etki profillerine göre fayda risk analizi yapılmalı ve ilaç kombinasyonları buna göre oluşturulmalıdır.

## GİRİŞ

Akciğer kanserinde uygulanan kombinasyon kemoterapilerinin yaygın olarak kullanımı ve birçok tedavide artmış doz yoğunluğu nedeniyle çeşitli toksisiteler ortaya çıkmaktadır. Bunlardan en sık görülen ve önem arz edenleri hematolojik ve gastrointestinal toksisitedir. İstenmeyen olay, tıbbi tedavi ya da işlem ile birlikte olan ve bu tedavi ya da işleme bağlı geliştiği düşünülen ya da düşünülmeyen; herhangi bir istenmeyen belirti, bulgu ya da hastalık (anormal laboratuvar bulgusu dahil) olarak tanımlanır (1,2). İstenmeyen olayların şiddetini tanımlayabilmek için çeşitli skalalar tanımlanmıştır (3). Bu skalalar ilgili sistemde tespit edilen toksisitenin derecelendirilmesini ve dolayısıyla bu derecelere göre doz modifikasyonu gibi önlemlerin alınmasını sağlamıştır. Yan etkiler semptomatik ya da asemptomatik olabilir (1).

Bu çalışmada akciğer kanseri nedeniyle birinci hat kemoterapi planlanan hastalarda gelişen kemoterapiye bağlı toksisitelerin ortaya konulması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Hasta Seçimi ve Kayıtlar

Mart 2004-Aralık 2010 tarihleri arasında akciğer kanseri nedeniyle birinci hat kemoterapi uygulaması planlanan hastalar retrospektif olarak çalışmaya alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık evresi, performans düzeyi (ECOG skoru), tümör hücre tipi, planlanan kemoterapi ilacı, birinci kür sonrası oluşan toksisiteleri kaydedildi. Toksikite değerlendirmeleri CTCAE kriterlerine göre yapıldı (3).

ECOG 3 ve 4 olanlar, ikinci hat kemoterapi uygulananlar, kemoterapi sonrası toksisite

patients who will have chemotherapy. Benefit and risks should be analysed carefully and selection of chemotherapy combinations and patients should be done according to these toxicity profiles.

değerlendirmesi yapılmayanlar, kemoterapi ajanının standart dozdan daha az uygulandığı hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup>, 1. gün, carboplatin 300 mg/m<sup>2</sup>, 1. gün, dosetaksel 75 mg/m<sup>2</sup>, 1. gün, gemsitabine 1250 mg/m<sup>2</sup> 1. ve 8. gün, paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup>, 1. gün, vinorelbine 25 mg/m<sup>2</sup>, 1. ve 8. gün intravenöz ya da 60 mg/m<sup>2</sup> 1. ve 8. gün, per oral, etoposide 100 mg/m<sup>2</sup>, 1. 2. ve 3. gün dozlarında uygulandı.

Hastalar kemoterapinin 8. ve 21. günü gelişen toksisiteler açısından değerlendirildi.

Toksisiteler sayı ve yüzde olarak belirtildi. Karşılaştırmalı analiz için ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için p<0.05 kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalaması 59.4 yıl olan 750 erkek, 53 kadın, toplam 803 hasta alındı. Hastaların büyük çoğunluğu ECOG 1 düzeyinde, Evre IIIB ve Evre IV ve sınırlı hastalığı olan olgulardı. En sık rastlanan tümör hücre tipleri, küçük hücreli dışı, skuamöz, adenokarsinom ve küçük hücreli karsinomdu. En fazla tercih edilen kemoterapi kombinasyon rejimleri olarak da Cisplatin+Gemsitabine, Cisplatin+Etoposide ve Cisplatin+Dosetakse göze çarpıyordu. Hastaların genel özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Bütün rejimler göz önüne alındığında en sık rastlanan toksisiteler anemi ve nötropeni gibi hematolojik toksisitelerdi. İkinci sırada bulantı-kusma ile gastrointestinal toksisiteler gelmekteydi. Cisplatin bazlı rejim alanlarda toplam 532 (%67) adet yan etki saptanırken, carboplatin bazlı rejim alanlarda

kaydedilen yan etki sayısı 78 (%53) idi (p=0.0009). Kemoterapi rejimlerine göre

ayrıntılı yan etki profilleri Tablo 2 ve 3' de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Çalışmaya alınan akciğer kanserli hastaların genel özellikleri.

Genel Özellik	N	%
<b>ECOG</b>		
0	14	1,8
1	572	71,2
2	217	27,0
<b>Hastalığın Evresi</b>		
<b>KHDAK</b>		
Evre I	6	1,0
Evre II	14	2,3
Evre IIIA	82	13,7
Evre IIIB	271	45,3
Evre IV	226	37,7
<b>KHAK</b>		
Sınırlı	134	65,7
Yaygın	70	34,3
<b>Tümör hücre tipi</b>		
<b>KHDAK</b>		
Skuamöz	168	20,9
Adenokarsinom	107	13,3
<b>KHAK</b>		
Büyük hücreli karsinom	4	0,5
Nöroendokrin karsinom	3	0,3
Mikst (KHDAK+KHAK)	2	0,3
Pleomorfik karsinom	2	0,3
Adenoskuamöz	1	0,1
<b>Uygulanan Kemoterapi Ajanı</b>		
Cisplatin + Etoposide	188	23,4
Cisplatin + Doseetaksel	181	22,5
Cisplatin + Gempitabine	203	25,3
Cisplatin + Paklitaksel	69	8,6
Cisplatin + Vinorelbine	2	0,2
Carboplatin + Etoposide	25	3,1
Carboplatin + Doseetaksel	36	4,5
Carboplatin + Gempitabine	68	8,5
Carboplatin + Paklitaksel	10	1,3
Doseetaksel	13	1,6
Vinorelbine	8	1,0

KHDAK: Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu, KHAK: Küçük hücreli akciğer karsinomu

**Tablo 2.** Akciğer kanserli hastalarda Cisplatin'li kombinasyon kemoterapisi sonrası tespit edilen toksisiteler.

Toksosite / Grade	Cisplatin- Etoposide	Cisplatin- Dosetaksel	Cisplatin- Gemsitabine	Cisplatin- Paklitaksel	Cisplatin- Vinorelbine
<b>Anemi</b>					
1	30	23	44	3	-
2	5	2	5	7	-
3	-	-	3	-	-
<b>Nötropeni</b>					
1	25	9	29	-	-
2	8	32	35	1	-
3	2	8	15	-	2
4	-	2	1	-	-
Febril nötropeni	1	1	-	-	-
<b>Trombositopeni</b>					
1	-	2	3	-	-
<b>Bulantı - Kusma</b>					
1	29	13	12	16	1
2	43	15	9	9	-
3	6	6	2	-	-
4	-	-	1	-	-
<b>İshal</b>					
1	-	5	-	-	-
2	-	9	-	-	-
3	-	3	-	-	-
<b>Cilt reaksiyonu / rash</b>					
2	-	-	2	-	-
<b>Ateş</b>					
1	3	-	1	-	-
<b>Mukozit</b>					
1	-	2	-	-	-
<b>Halsizlik</b>					
<b>Periferik nöropati</b>					
2	-	1	-	4	-
3	-	2	-	2	-
Alopesi	19	11	6	2	-
<b>Böbrek yetmezliği</b>					
3	1	-	-	-	-
Yan Etki Yok	66	68	89	35	0

**Tablo 3.** Akciğer kanserli hastalarda Carboplatin'li kombinasyon kemoterapisi sonrası tespit edilen toksisiteler.

Toksosite / Grade	Carboplatin- Etoposide	Carboplatin- Dosetaksel	Carboplatin- Gemsitabine	Carboplatin- Paklitaksel	Dosetaksel	Vinorelbine
<b>Anemi</b>						
1	-	1	7			
2	1	-	7			
3	1	-	1			
<b>Nötropeni</b>						
1	6	-	8	1	1	
2	-	2	14		2	
3	-	-	3			
4	2	-	2			
<b>Trombositopeni</b>						
1	-	-	1			
2	-	-	1			
<b>Bulantı - Kusma</b>						
1	1	-	3			2
2	2	-	6			
<b>İshal</b>						
1	-	-	2	-	1	-
<b>Cilt reaksiyonu / rash</b>						
2	-	-	2	-	-	-
<b>Ateş</b>						
1	-	1	1	-	-	-
<b>Halsizlik</b>						
Alopesi	1		1			
Yan Etki Yok	13	11	22	8	9	6

**TARTIŞMA**

Bu çalışma, akciğer kanseri tedavisinde kullanılan kombinasyon kemoterapilerinin en sık olarak hematolojik ve gastrointestinal toksisiteye neden olduğunu ortaya koymuştur. Bunun dışında kombinasyon kemoterapisi alan hastalarda, alınan ilaç kombinasyonlarına göre değişmekle birlikte, %30 ila %70 oranında yan etki gelişmeyebileceği gösterilmiştir.

Çalışmamızda, en sık uygulanan ilaç kombinasyonları olarak Cisplatin+Gemsitabin, Cisplatin+Etoposide ve Cisplatin+Dosetaksel saptanmıştır. Her üç rejimde de en sık karşılaşılan toksisiteler anemi, nötropeni ve bulantı-kusmadır. Kemoterapi uygulaması sırasında en sık görülen ve doz kısıtlaması gerektiren toksisite myelosüpresyondur ve literatürde de, pek çok çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiştir (4-6).

Akciğer kanseri tedavisinde kullanılan kemoterapötik ajanların toksik etkileri pek çok çalışma ile ortaya konmuştur. Cisplatin, vinorelbine ile kombine edildiğinde en sık karşılaşılan yan etkiler kemik iliği baskılanması, anemi ve nötropenidir (7). Bizim çalışmamızda bu kombinasyon sadece iki hastada tercih edilmiş ve ikisinde de 3. derecede nötropeni saptanmıştır. Gemsitabinin diğer ajanlarla kombine kullanıldığında en sık rapor edilen yan etkiler ise bulantı-kusma, anemi, nötropeni ve trombositopenidir (7,8). Merkezimizde gemsitabin en fazla cisplatin ile, 2. olarak da carboplatin ile kombine edilmiş, en sık görülen toksisiteler olarak da sırasıyla nötropeni, anemi ve bulantı-kusma izlenmiştir.

Cisplatin bazlı kombinasyon tedavileri ile carboplatin bazlı rejimleri karşılaştıran çalışmalarda hematolojik toksisiteler açısından iki rejim arasında anlamlı farklar bildirilmemiştir (9). Ancak cisplatin bazlı rejimlerde bulantı kusma daha fazla saptanmıştır (10). Bu çalışmada da genel olarak hematolojik toksisiteler benzerdi ancak carboplatin bazlı rejimlerde bulantı-kusma daha az saptandı.

Kemoterapiye bağlı akut gelişen myelosüpresyon iyi bilinen ve beklenen bir etkidir. Toksikitenin derecesi uygulanan doza ve ilaç tipine göre değişiklik gösterebilir. Genellikle bu etkiler hafif-orta derecede görülür (11). Bizim çalışmamızda da anemi ve nötropeni gibi hematolojik toksisiteler CTCAE kriterlerine göre 1. ya da 2. düzeyde idi. Hayatı tehdit edici ya da ölümlü sonuçlanan 4. ya da 5. düzey toksisiteler çok seyrekti.

Zatloukal ve ark. yaptığı bir çalışmada gemsitabine+cisplatin ile gemsitabine+carboplatin kombinasyonları karşılaştırılmış ve her iki grupta da major toksisiteler olarak anemi, nötropeni ve trombositopeni rapor edilmiş-

tir. Bu iki tedavi kolundaki toksisitelerin derecesi ve sıklığı benzer olmasına rağmen, gemsitabine+cisplatin kolunda alopesi ve diyare sıklığı daha yüksek olarak belirtilmiştir (12). Bizim çalışmamızda da cisplatin bazlı rejimlerde alopesi ve diyare sıklığı, carboplatin bazlı rejimlere göre daha yüksek saptandı.

Bu çalışmadaki kısa dönem yan etki profilleri, literatürdeki pek çok çalışmada ortaya konulan yan etkiler ile benzerlik göstermektedir (4,5,13). Ancak çalışmanın bir zayıf noktası, sadece 1. kürden sonra meydana gelen toksisitelerin araştırılıp, uzun dönemde gelişen toksisitelerin ortaya konulmamasıdır. Bilindiği gibi pek çok kemoterapi rejiminde toksisite sayısı alınan kür sayısı ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Bu nedenle uzun dönem toksisiteleri de araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır. Bir diğer limitasyon ise çalışmanın sadece tek bir merkezde gerçekleştirilmiş olmasıdır. Her ne kadar sonuçlar literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumluluk gösterse de, sonuçların değişik merkezler ve değişik hasta grupları için genellenmesi uygun olmayabilir.

Sistemik kemoterapinin en önemli hedefi sağkalımı artırmaktır. Agresif kemoterapi rejimleri sağkalım beklentisi olan hastalarda uygulansa da, kemoterapiye bağlı kısa ve uzun dönem toksisiteler akıldan tutulmalı ve yakından izlenmelidir. Bulantı-kusma gibi bazı toksisiteler farmakolojik ajanlarla etkin olarak tedavi edilebilse de, daha seyrek görülebilen uzun dönem toksisiteler sorun yaratabilir (14). Bu nedenle, kemoterapi kombinasyon rejimleri seçilirken kanserin tipi yanında hasta özellikleri de göz önünde tutulmalı ve yan etkiler açısından hazırlıklı olunmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Abalı H, Zengin N. Akciğer kanseri kemoterapisinde miyelotoksisite yönetimi. Gülhan M, Turay ÜY (eds). Akciğer Kanserinde Destek Tedavisi. Sentez Matbaacılık, Ankara, 2009; 155-61.
2. Yurdakul AS. Kemoterapiye bağlı bulantı ve kusmalarda yaklaşım. Akciğer ve Plevra Maligniteleri Tedavisi. Göksel T, Özlü T (eds). Sentez Matbaacılık, Ankara, 2008; 184-95.
3. WHO Toxicity Grading Scale for Determining The Severity of Adverse Events. [http://www.icssc.org/Documents/Resources/AEManual2003AppendicesFebruary\\_06\\_2003%20final.pdf](http://www.icssc.org/Documents/Resources/AEManual2003AppendicesFebruary_06_2003%20final.pdf).
4. Helbekkmo N, Aasebo U, Sundstrom SH, et al. Treatment outcome in performance status 2 advanced NSCLC patients administered platinum-based combination chemotherapy. Lung Cancer 2008; 62(2): 253-60.
5. Jensen LH, Osterlind CK. Rytter, Randomized cross-over study of patient preference for oral or intravenous vinorelbine in combination with carboplatin in the treatment of advanced NSCLC. Lung Cancer 2008; 62(1): 85-91.
6. Pepe C, Hasan B, Winton TL, et al. Adjuvant vinorelbine and cisplatin in elderly patients: National Cancer Institute of Canada and Intergroup Study JBR.10. J Clin Oncol, 2007; 25(12): 1553-61.
7. Gebbia V, Galetta D, Lorusso V, et al. Cisplatin plus weekly vinorelbine versus cisplatin plus vinorelbine on days 1 and 8 in advanced non-small cell lung cancer: a prospective randomized phase III trial of the G.O.I.M. (Gruppo Oncologico Italia Meridionale). Lung Cancer 2008; 61(3): 369-77.
8. Helbekkmo N, Sundstrom SH, Aasebo U, et al. Vinorelbine/carboplatin vs gemcitabine/carboplatin in advanced NSCLC shows similar efficacy, but different impact of toxicity. Br J Cancer 2007; 97(3): 283-9.
9. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, et al. Cisplatin-versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2007; 99(11): 847-57.
10. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2002; 346(2): 92.
11. Casas FN. Vinolas, Toxicity of small cell lung cancer treatment. Hematol Oncol Clin North Am 2004; 18(2): 461-81.
12. Zatloukal P, Petruzella L, Zemanova M, et al. Gemcitabine plus cisplatin vs. gemcitabine plus carboplatin in stage IIIb and IV non-small cell lung cancer: a phase III randomized trial. Lung Cancer 2003; 41(3): 321-31.
13. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2005; 352(25): 2589-97.
14. Hardy D, Cormier JN, Xing Y, et al. Chemotherapy-associated toxicity in a large cohort of elderly patients with non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2010; 5(1): 90-8.

**Yazışma Adresi:**

Dr. Ahmet Emin ERBAYCU  
 Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi,  
 Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları,  
 İZMİR  
 e-posta : drerbaycu@yahoo.com