

JİNEKOLOJİK ONKOLOJİDE FİRST-LİNE KEMOTERAPİDE KULLANILAN PAKLİTAKSEL/KARBOPLATİN KOMBİNASYONU PAKLİTAKSEL/SİSPLATİN KOMBİNASYONUNUN TOKSİSİTE PROFİLLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI*

Dr. Taner Turan¹, Dr. Ülkü Bozkurt¹, Dr. Nejat Özgül¹, Dr. Serap Bozok¹, Dr. Sevgi Koç¹,
Dr. Nurettin Boran¹, Dr. İskender Kög¹, Dr. M. Faruk Köse¹

ÖZET

Amaç: Paklitaksel-platinum kombinasyonu jinekolojik malignitelerde sıklıkla kullanılan kemoterapi seçeneğidir. Bu çalışmada paklitaksel/karboplatin kombinasyonu ile paklitaksel/sisplatin kombinasyonunun toksisite profilleri karşılaştırıldı.

Materyal ve Metod: 1993-2006 tarihleri arasında epiteliyal over veya ileri evre endometrium kanseri nedeniyle opere edilmiş ve first-line olarak paklitaksel/platinum kemoterapisi verilmiş, neoadjuvan kemoterapi almamış, radyoterapi uygulanmamış 538 hastaya ait toksisite verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Kemoterapiye 175 mg/m² dozunda paklitakselle başlandı. Takiben AUC=6'dan hesaplanan karboplatin 1 saatte infüzyonla veya sisplatin 75 mg/m² dozunda 2 saatte infüzyonla verildi. Tedavi 21 gün arayla uygulandı. Toksikite Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre değerlendirildi.

Bulgular: 538 hasta toplam 3081 siklus kemoterapi aldı. 216 hastaya Paklitaksel/Sisplatin verildi ve toplam 1232 kemoterapi siklusu uygulandı. Paklitaksel/Karboplatin kombinasyonunu 322 hasta aldı ve toplam uygulanan kemoterapi siklusu 1849'du. Sisplatin grubunda 186 hasta (%86.1), karboplatin grubunda 284 hasta (%88.2) altı kür kemoterapi aldı. Grade 4 derecesinde toksisite sadece hematolojik toksisite açısından gözlemlendi. Hematolojik toksisite karboplatin alanlarda daha yüksek oranlarda görüldü. Karboplatin grubunda hastaların %2.5'inde ve kürlerin %0.6'sında, sisplatin alanlarda hastaların %0.9'unda ve kürlerin %0.2'sinde grade 4 lökopeni saptandı. Anemiyle ilgili her iki ilaç grubunda grade 4 toksisite gözlenmezken, grade 4 trombositopeni sadece karboplatin alanlarda gelişti (%2.1, %0.5, sırasıyla hasta ve kür başına). Sisplatin grubunda kreatinin yüksekliği, akut dönem bulantı-kusma, stomatit ve dermatit, karboplatin grubunda transaminazların yüksekliği ve konstipasyon belirgindi.

Sonuç: Paklitaksel/platinum kombinasyonunun etkinliği ve tolerabilitesiyle ilgili yapılan çalışmalarda elde edilen tedavi başarısının yanında, kabul edilebilir düzeydeki toksisite oranları günümüzde başta epiteliyal over kanserleri olmak üzere jinekolojik malignitelerde bu kombinasyonun sıklıkla kullanılmasına neden olmuştur. Bunun yanında toksisite profilinin iyileştirilmesi için gerekli tedavi protokollerinin geliştirilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Endometrial hiperplazi, Basit atipili, Kompleks atipili.

ABSTRACT

Aim: In gynecologic malignancies paclitaxel/platinum combination is usually chosen in chemotherapy. In this study the toxicity profile of paclitaxel/carboplatin and paclitaxel/cisplatin are compared.

Material and Method: Between 1993-2006 toxicity data of 538 patients who were operated, because of epithelial ovarian cancer or advanced endometrial cancer and taken first-line paclitaxel/platinum chemotherapy, haven't taken neoadjuvant chemotherapy or radiotherapy were investigated. Chemotherapy was started with the dose of 175 mg/m² paclitaxel 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. Toxicity was evaluated according to World Health Organization (WHO) criteria.

Results: 538 patients were taken totally 3081 courses of chemotherapy. Paclitaxel/cisplatin was given to 216 patients and it was exploited totally 1232 courses. Paclitaxel/carboplatin was given to 322 patients and totally applied 1849 courses. In cisplatin group 186 patients (86.1%), in carboplatin group 284 patients (88.2%) was took six courses chemotherapy. Grade 4 toxicity was only seen in hematologic toxicity. Hematologic toxicity was higher in carboplatin group than cisplatin group. In carboplatin group 2.5% of patients and 0.6% of courses, in cisplatin group 0.9% of patients and 0.2% of courses grade 4 leucopenia was seen. Both in two groups there was any grade 4 toxicity with anemia. Grade 4 thrombocytopenia only developed in carboplatin group (2.1% of patients, 0.5% of courses). The elevated creatinin, acute period emesis, stomatit and dermatitis was significant in cisplatin group. The elevated serum transaminase enzymes and constipation was higher in carboplatin group.

Conclusion: In the recent studies it has shown that paclitaxel/platinum combination is an effective and tolerable therapy protocol. Because of this, that combination is being used commonly in gynecologic malignancies especially in epithelial ovarian cancer. At the other side for reducing the toxicity profile of this chemotherapeutics new therapy modalities which are necessary should be improved.

Key words: Paclitaxel, Platinum, Chemotherapy, Toxicity

Geliş tarihi: 23/09/2006

Kabul tarihi: 17/10/2006

¹Ankara Etlik Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Kliniği

İletişim: Dr. Taner TURAN

Ankara Etlik Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Kliniği, Etlik Caddesi, Keçiören/Ankara
Tel: (0 532) 793 33 57

E-posta: turantaner@yahoo.com

GİRİŞ

Paklitaksel-platinum kombinasyonu jinekolojik malignitelere sıklıkla kullanılan kemoterapi seçeneğidir. Jinekolojik onkolojiye over kanseri tedavisinin geliştirilmesiyle ilgili yapılan çalışmaların sonucunda girmiştir.

qEpiteliyal over kanseri tedavisinde 1970'lerde kullanılan alkilleyici ajan (özellikle siklofosamid) bazlı kemoterapi 80'lerde platinum bazlı kemoterapi şeklinde değişmiştir. 1996 yılında Jinekolojik Onkoloji Grubu'nun (Gynecologic Oncology Group [GOG]) 111 protokol sayılı çalışması (GOG-111) yayınlandı ve bu çalışmada, sisplatin/siklofosamid sisplatin/paklitaksel kombinasyonu ile karşılaştırıldı (1). Sonuçta taksan türevi olan paklitakselin yaşam sürelerini iyileştirdiği saptandı. Bu sonuç daha sonra Kanada-Avrupa Ortak Grubu (Canadian-European Intergroup) tarafından yapılan OV 10 çalışmasıyla (2) desteklendi ve over kanserinde paklitaksel/sisplatin kombinasyonu standart kemoterapi rejimi haline geldi. 1999'daysa GOG'nin 158 nolu çalışmasında diğer platinum türevi olan karboplatin ile paklitaksel kombinasyonu sisplatin/paklitaksel kombinasyonu ile karşılaştırıldı (3). Sonuç olarak, her iki grup arasında yaşam süreleri açısından anlamlı fark saptanmadı, ancak karboplatin grubunda toksisite profili yönünden iyileşme görüldü. Bu sonuç du Bois'in çalışması tarafından da desteklendi (4).

Günümüzde epiteliyal over kanserlerinde taksan (çoğunlukla paklitaksel)/platinum (çoğunlukla karboplatin) kombinasyonu uygulanan standart, ancak ileri evre endometrium kanserlerinde ise tercih edilen tedavi prosedürüdür. Bu çalışmada paklitaksel/karboplatin (P-Car) kombinasyonu ile paklitaksel/sisplatin (P-Cis) kombinasyonunun toksisite profilleri karşılaştırıldı.

MATERYAL ve METOT

1993-2006 tarihleri arasında epiteliyal over kanseri, tuba kanseri, primer peritoneal papiller seröz tümör veya ileri evre endometrium kanseri nedeniyle opere edilmiş ve first-line olarak paklitaksel/platinum kemoterapisi verilmiş, neoadjuvan kemoterapi almamış, radyoterapi uygulanmamış 538 hastaya ait toksisite verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Kemoterapi almadan önce hastalarda GOG standartlarına göre performans durumunun 2'nin üzerinde olmasına, yeterli kemik iliği, hepatik ve renal

fonksiyonun olmasına (lökosit ? 3000/ml, trombosit ? 100000/ml, hemoglobin ? 10 mg/dl, total bilirubinin, 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/m² dozunda paklitaksel başlandı. Hesaplanan doz 500 cc %0.09 NaCl solüsyonu içinde 3 saatte infüzyonla verildi. Takiben AUC=6'dan (maksimum 750 mg) hesaplanan karboplatin 1000 cc %5 dekstroz içinde 1 saatte infüzyonla veya sisplatin 75 mg/m² dozunda 1000 cc %0.09 NaCl solüsyonu içinde ve %20'lik 500 cc mannitole birlikte 2 saatte infüzyonla verildi. Hastaların daha iyi tolere ettiğini gösteren çalışmalar olduğundan (5) ilaçların bu sırayla verilmesine dikkat edildi. Tedavi 21 gün arayla uygulandı. Premedikasyon olarak hastaya deksametazon kemoterapiden 60 dakika önce başlayıp kemoterapiye kadar infüzyonla gönderildi. 5 HT3 reseptör antagonisti kemoterapiden bir saat önce başlayıp 30 dakikada infüzyonla verildi. Profilaktik olarak G-CSF ve eritropoietin uygulanmadı. Hastalar, on günde bir yaptırıldıkları kan ve biyokimya testleriyle (lökosit, hemoglobin, trombosit, ÜRE, kreatinin, AST, ALT ve total bilirubin) toksisite ve kemoterapi alabilirlik açısından değerlendirildi.

Toksistenin değerlendirilmesi Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation [WHO]) kriterlerine göre yapıldı (6). Toksikite kür başına ve hasta başına olarak incelendi

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

SONUÇLAR

Hasta grubunda median yaş 55'di (18-63). Kemoterapi verilen hastaların 449'unda (%83.5) tanı epiteliyal over kanseri, 56'sında (%10.4) endometrium kanseri, 9'unda (%1.7) primer peritoneal seröz papiller kanser ve 7'sinde (%1.3) tuba kanseri idi. 17 hastadaysa (%3) malignite iki primerliydi (16'sında over+endometrium, 1'inde tuba uterina+endometrium). 538 hasta toplam 3081 siklus kemoterapi aldı. 216 hastaya P-Cis verildi ve toplam 1232 kemoterapi siklusu uygulandı. P-Car kombinasyonunu 322 hasta aldı ve toplam uygulanan kemoterapi siklusu 1849'du. P-Cis grubunda 186 hasta (%86.1) altı kür

kemoterapi aldı. Bu grupta yedi hasta (%3.2) beş kür, 12 hasta (%5.5) dört kür ve 11 hasta (%5.1) üç kür kemoterapi aldı. P-Car grubundaysa 284 hasta (%88.2) altı kür, 10 hasta (%3.1) beş kür, 11 hasta (%3.4) dört kür ve 17 hasta (%5.3) üç kür kemoterapi aldı. Uygulanan kür sayısı açısından istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0.571$).

Hematolojik Toksikite

Hematolojik toksisite tüm hasta grubunda ve altı kür kemoterapiyi tamamlamış grupta P-Car alanlarda belirgindi (Tablo 1). Grade 4 lökopeni her iki grupta gözlenirken grade 4 trombositopeni sadece P-Car alanlarda gelişti. Anemiyle ilgili grade 4 toksisiteye her iki grupta da rastlanmadı.

Nefrotoksosite

Nefrotoksosite proteinüri ve hematüri haricinde belirgin değildi. Hastaların büyük kısmında gelişmedi ve gelişen hastalarda çoğunlukla grade 1 düzeyindeydi (Tablo 1). İstatistiksel olarak değerlendirmede kür başına olan incelemede kreatinin yüksekliği P-Cis grubunda belirgindi (Tablo 1). Nefrotoksitenin diğer belirteçleri açısından her iki kombinasyon arasında fark saptanmadı. Grade 4 toksisiteye gözlenmezken, grade 3 toksisiteye iki kemoterapi grubunda da proteinüri ve hematüri gelişiminde rastlanıldı

Hepatik Toksikite

İki kombinasyon karşılaştırıldığında, hepatotoksosite sadece transaminazların yüksekliği P-Car alan-

Tablo 1—Kemoterapiyle hematolojik toksisite ve nefrotoksosite arasındaki ilişki

Hem. Toksikite	Grade	Kişi Başına			p	Kür Başına			p
		P-Cis	P-Car			P-Cis	P-Car		
Anemi	0	43 (%20.2)	63 (%19.4)		704 (%57.1)	1026 (%55.5)		0.000	
	1	110 (%51.6)	131 (%40.3)		434 (%35.2)	595 (%32.2)			
	2	56 (%26.3)	120 (%36.9)	0.026	89 (%7.2)	215 (%11.6)			
	3	4 (%1.9)	11 (%3.4)		5 (%0.4)	13 (%0.7)			
	4	-	-		-	-			
Lökopeni	0	39 (%18.3)	33 (%10.1)		679 (%55.1)	766 (%41.4)		0.000	
	1	63 (%29.6)	42 (%12.9)		258 (%20.9)	407 (%22)			
	2	83 (%39)	151 (%46.5)	0.000	238 (%19.3)	510 (%27.6)			
	3	26 (%12.2)	91 (%28)		54 (%4.4)	155 (%8.4)			
	4	2 (%0.9)	8 (%2.5)		3 (%0.2)	11 (%0.6)			
Trombositopeni	0	201 (%94.4)	243 (%74.8)		1210 (%98.2)	1702 (%92)		0.000	
	1	7 (%3.3)	38 (%11.7)		12 (%1)	77 (%4.2)			
	2	-	27 (%8.3)	0.000	5 (%0.4)	47 (%2.5)			
	3	5 (%2.3)	10 (%3.1)		5 (%0.4)	14 (%0.8)			
	4	-	7 (%2.1)		-	9 (%0.5)			
Nefrotoksosite									
Creatinin yüksekliği	0	200 (%93.9)	317 (%97.5)		1215 (%98.6)	1838 (%99.4)		0.04	
	1	11 (%5.2)	8 (%2.5)		15 (%1.2)	11 (%0.6)			
	2	2 (%0.9)	-	0.053	2 (%0.2)	-			
	3	-	-		-	-			
	4	-	-		-	-			
Üre yüksekliği	0	192 (%90.1)	307 (%94.5)		1207 (%98)	1825 (%98.7)		0.174	
	1	20 (%9.4)	14 (%4.3)	0.089	24 (%1.9)	20 (%1.1)			
	2	1 (%0.5)	4 (%1.2)		1 (%0.1)	4 (%0.2)			
	3	-	-		-	-			
	4	-	-		-	-			
Proteinüri	0	131 (%61.5)	203 (%62.4)		1082 (%87.8)	1651 (%89.3)		0.377	
	1	69 (%32.4)	113 (%34.8)		136 (%11)	185 (%10)			
	2	11 (%5.2)	8 (%2.5)	0.282	12 (%1)	12 (%0.6)			
	3	2 (%0.9)	1 (%0.3)		2 (%0.2)	1 (%0.1)			
	4	-	-		-	-			
Hematüri	0	162 (%76.1)	252 (%77.5)		1137 (%92.3)	1726 (%93.3)		0.162	
	1	42 (%19.7)	66 (%20.3)		79 (%6.4)	112 (%6.1)			
	2	8 (%3.8)	7 (%2.2)	0.429	15 (%1.2)	11 (%0.6)			
	3	1 (%0.5)	-		1 (%0.1)	-			
	4	-	-		-	-			

Hem: Hematolojik

larda belirgindi (Tablo 2). ALP ve bilirubin yüksekliği açısından her iki kemoterapi arasında hem kişi başına hem kür başına olan değerlendirmede fark yoktu. Grade 4 toksisiteye rastlanmadı. Grade 3 toksisite sadece transaminazlarla ilgili olarak gelişti ve iki ilaç grubunda da görüldü.

Gastrointestinal Sistem Toksikitesi

Kemoterapiye bağlı olarak gelişen akut dönem bulantı-kusma P-Cis grubunda, konstipasyon P-Car grubunda belirgindi (Tablo 2). Stomatit gelişimi kür başına olan değerlendirmede P-Cis alanlarda anlamlı olarak fazlaydı. Ayrıca stomatit gelişiminin P-Cis grubunda daha şiddetli olduğu gözlemlendi. Diare açısından her iki ilaç kombinasyonu arasında fark yoktu.

tu. Grade 4 toksisite gelişmedi. Ancak grade 3 toksisite her iki grupta, konstipasyon haricinde gastrointestinal sistem toksisitesiyle ilgili diğer belirteçlerde gözlemlendi. Konstipasyonla ilgili grade 3 toksisite sadece P-Car alanlarda gelişti.

Gelişen Diğer Toksikiteler

Alopesi altı kür almış olan grupta değerlendirildi ve her iki kemoterapi kombinasyonu arasında fark gözlemlenmedi (Tablo 3). Dermatit, periferik nöropati ve ağrı gelişimiyle ilgili olarak kişi başına olan değerlendirmede fark yoktu. Ancak kür başına olan değerlendirmede dermatit P-Cis alanlarda belirgindi. Periferik nöropati ve ağrı kemoterapinin kümülatif toksisitesi olarak kabul edilmektedir (7,8), bu nedenle bu semp-

Tablo 2—Kemoterapiyle hepatotoksosite ve GİS toksisitesi arasındaki ilişki

Hepatotoksosite	Grade	Kişi Başına		p	Kür Başına		p
		P-Cis	P-Car		P-Cis	P-Car	
SGOT/SGPT yüksekliği	0	194 (%91.1)	239 (%73.5)	0.000	1194 (%96.9)	1673 (%90.5)	0.000
	1	14 (6.6%)	73 (%22.5)		29 (%2.3)	156 (%8.4)	
	2	4 (%1.9)	10 (%3.1)		7 (%0.6)	18 (%1)	
	3	1 (%0.5)	3 (%0.9)		2 (%0.2)	2 (%0.1)	
	4	-	-		-	-	
ALP yüksekliği	0	189 (%88.7)	268 (%82.5)	0.079	1189 (%95.5)	1762 (%95.3)	0.245
	1	21 (%9.9)	54 (%16.6)		42 (%3.4)	84 (%4.5)	
	2	3 (%1.4)	3 (%0.9)		1 (%0.1)	3 (%0.2)	
	3	-	-		-	-	
	4	-	-		-	-	
Bilirubin yüksekliği	0	212 (%99.5)	319 (%98.1)	0.064	1228 (%99.7)	1844 (%99.7)	0.467
	1	-	6 (%2.9)		3 (%0.2)	5 (%0.3)	
	2	1 (%0.5)	-		1 (%0.1)	-	
	3	-	-		-	-	
	4	-	-		-	-	
GİS Toksikitesi							
Stomatit	0	105 (%49.3)	128 (%39.4)	0.160	960 (%77.9)	1408 (%76.1)	0.004
	1	32 (%15)	58 (%17.8)		127 (%10.3)	389 (%21)	
	2	64 (%30.1)	116 (%35.7)		126 (%10.2)	51 (%2.8)	
	3	12 (%5.6)	23 (%7.1)		19 (%1.5)	1 (%0.1)	
	4	-	-		-	-	
Bulantı-Kusma	0	52 (%24.4)	129 (%39.7)	0.000	740 (%60.1)	1408 (%76.1)	0.000
	1	77 (%36.2)	153 (%47.1)		336 (%27.3)	389 (%21)	
	2	77 (%36.2)	42 (%12.9)		147 (%11.9)	51 (%2.8)	
	3	7 (%3.2)	1 (%0.3)		9 (%0.7)	1 (%0.1)	
	4	-	-		-	-	
Diare	0	123 (%57.7)	179 (%55.1)	0.421	1050 (%85.2)	1529 (%82.7)	0.224
	1	24 (%11.3)	52 (%16)		75 (%6.1)	147 (%8)	
	2	55 (%25.8)	78 (%24)		95 (%7.7)	152 (%8.2)	
	3	11 (%5.2)	14 (%4.3)		12 (%1)	19 (%1)	
	4	-	2 (%0.6)		-	2 (%0.1)	
Konstipasyon	0	117 (%54.9)	134 (%41.2)	0.01	982 (%79.7)	1311 (%70.9)	0.000
	1	89 (%41.8)	182 (%56)		242 (%19.6)	529 (%28.6)	
	2	7 (%3.3)	8 (%2.5)		8 (%0.7)	8 (%0.4)	
	3	-	1 (%0.3)		-	1 (%0.1)	
	4	-	-		-	-	

GİS: Gastrointestinal sistem

Tablo 3—Kemoterapi ve gelişen diğer toksisiteler arasındaki ilişki

Toksosite	Grade	Kişi Başına		p	Kür Başına		p
		P-Cis	P-Car		P-Cis	P-Car	
Dermatit	0	201 (%94.4)	316 (%97.2)	0.332	1214 (%98.6)	1840 (%99.4)	0.032
	1	6 (%2.8)	3 (%0.9)		9 (%0.7)	3 (%0.2)	
	2	5 (%2.3)	5 (%1.6)		8 (%0.6)	5 (%0.3)	
	3	1 (%0.5)	1 (%0.3)		1 (%0.1)	1 (%0.1)	
	4	-	-		-	-	
Periferik Nöropati	0	24 (%11.3)	25 (%7.7)	0.332			
	1	187 (%87.8)	298 (%91.7)				
	2	2 (%0.9)	2 (%0.6)				
	3	-	-				
	4	-	-				
Ağrı	0	21 (%9.9)	19 (%5.8)	0.219			
	1	188 (%88.3)	299 (%92)				
	2	4 (%1.9)	7 (%2.2)				
	3	-	-				
	4	-	-				
Alopesi*	0	-	1 (%0.3)	0.722			
	1	1 (%0.5)	3 (%1.1)				
	2	12 (%6.5)	22 (%7.7)				
	3	173 (%94)	258 (%90.2)				
	4	-	-				

* Alopesi 6 kemoterapi kürünü tamamlamış olanlarda incelenmiştir

tomların kür başına değerlendirilmeleri yapılmadı. Ototoxisite hastaların büyük kısmında grade 0-1 arasında olacak şekilde idi. Odiyometrik tetkik istemeyi gerektirecek toksisite gözlenmedi.

TARTIŞMA

Kemoterapi ajanları tek başına veya çoklu halde kombinasyonlar şeklinde kullanılabilir. Kombinasyonlarla bir taraftan elde edilen antikanser etkinlik artarken diğer taraftan toksisite profili genişler. İlacın etki mekanizması, verilmiş dozu ve şekli, farmakokinetiği ve farmakodinamiği, ilacın veya ilaçların (kombinasyonun) uygulanma protokolü, kişinin karaciğer, böbrek ve kemik iliği fonksiyonlarının yeterliliği toksisiteyi belirlemektedir. Bunların yanı sıra kişinin yaşı, genel durumu (hastalığın yaygınlığı, nutrisyonel durumu, performansı), metabolik pleomorfizimi ve toleransı toksisiteyi etkilemektedir (9).

Paklitakselde hematolojik toksisite belirgindir. Hastaların %35-75'inde ciddi nötropeni gözlenir (10). Anemi ve trombositopeni genelde hafiftir. Periferik nöropati paklitakselin bir diğer önemli ve hayat kalitesini etkileyen toksisitedir (11). Hissizlik ve parestezi hastalarda önemli bir problem haline gelebilir. Aksonal dejenerasyon ve demiyelinizasyon sonucunda geliştiği düşünülen periferik nöropati doza, verilmiş hızına ve kemoterapi öncesi var olan patolojilere (örneğin diyabetik nöropati) bağlı olarak hastaların %50-

60'ında görülür (10,12). KBBK hastaların %50'sinde, diare %35'inde gelişir ve genelde hafif-orta şiddettedir. Alopesi 130 mg/m²'nin üzerindeki dozlarda kesindir. Paklitakselin alerjik özelliği belirgindir. Beraberinde steroid ve H2 reseptör antagonistiyle premedikasyon uygulanmazsa %10 oranında hipersensitiv reaksiyon gözlenir (12).

Sisplatin kullanımında nörotoksosite, nefrotoksosite, ototoxisite, orta derecede kemik iliği depresyonu, alerjik reaksiyon ve ciddi KBBK sıklıkla karşılaşılan yan etkilerdir. Nefrotoksosite doza bağlıdır ve gelişebilmesi için serum düzeyi 6 İg/ml'nin üzerinde olmalıdır (10). Hidrasyon yapılmayıp tek doz 50 mg/m² sisplatin uygulandığında iki hafta içinde hastaların %28-36'sında nefrotoksosite gelişir (10). Renal toksisite kendisini üre, kreatinin ve ürik asit düzeylerinin yükselmesiyle gösterir ve geri dönüşümsüz olabilir. Nörotoksosite, genelde kümülatif doz 300-600 mg/m²'ye ulaştığında gelişir ve çoğunlukla yavaş bir şekilde geri dönüşümlüdür (13). Sisplatin Corti organını etkileyerek işitme kaybına ve tinnitusa neden olabilir. Tinnitus hastaların %7'sinde görülürken, 4000-8000 Hz aralığında işitme kaybı olanların oranı %70'dir (10). Sisplatin optik nörit, retinal toksisite ve kortikal görme alanlarını etkileyerek görme bozukluğuna hatta körlüğe neden olabilir. Gerekli antiemetik premedikasyonu yapılmadığında %100'e varan oranlarda KBBK gelişir.

Karboplatine bağlı gelişen kemik iliği depresyonu bu ilacın kullanımı sırasında görülen başlıca toksisitedir ve bu toksisite doza bağlı olup ve çoğunlukla geri dönüşümlüdür. Anemi hastaların %60-70'inde, grade 4 nötropeni %15-20'sinde gelişir. Median olarak kemoterapi sonrası 20. günde granülosit en düşük düzeye iner (10). KBBK doza bağımlıdır ve hastaların yaklaşık %80'inde gözlenir. Hipomagnezemi hastaların %30'unda rapor edilmiştir (10). Tedavi sırasında hastaların %12'sinde hipersensitiv reaksiyon gelişir (15). Bu durumda, çapraz-reaksiyon olabileceğinden sisplatine geçilmemelidir (16)

Kombine ilaç tedavisi tümör biyolojisi göz önüne alınarak geliştirilmiştir. Başlıca amaç daha fazla kanser hücresinin ölümüne neden olmak ve ilaç direnci gelişimini önlemek veya geciktirmektir. Bu nedenle kombinasyonlarda kullanılan ilaçların etki mekanizmaları farklı olmalı (böylece elde edilen antikanser etkinlik her bir ilacın tek başına sahip olduğu etkiden fazla olması beklenmektedir), ilaçlar birbirleriyle antagonizma göstermemeli ve hücreler farklı mekanizmalarla ilaçlara direnç geliştirmelidir. Kombine tedavilerde toksisitenin arttığı bilinmektedir. Ancak bu durum, kombinasyonlarda kullanılan her bir ilacın toksisitesinin toplamı şeklinde ortaya çıkmaz (9).

GOG'nin 158 nolu çalışmasında (GOG-158) elde edilen tedavi başarısında fark olmamasına rağmen, kümülatif ve kalıcı renal hasar oranı sisplatine grubunda

bunda istatistiksel açıdan anlamlı oranda yüksek olarak bildirilmiştir (3). Bu çalışmada da renal hasarı gösteren kreatinin yüksekliği sisplatin grubunda belirgin oranda fazlaydı. Ancak nefrotoksitenin tersine hematolojik toksisitenin, değişen oranlarda bildirilse de karboplatin grubunda belirgin olduğu gözlenmiştir (3,17- 20) (Tablo 4). Sisplatinin nefrotoksik etkisinden farklı olarak karboplatine bağlı gelişen hematolojik çoğunlukla akut ve geri dönüşümlüdür. Ancak karboplatinin kemik iliği üzerinde kümülatif etkisi gelişebilir ve bu özellikle trombositopeni gelişiminde belirgindir (16). Hematolojik toksisite kan transfüzyonu ve büyüme faktörleriyle (G-CSF, eritropoietin) tedavi edilebilir. Bu durum karboplatin açısından önemli bir avantajdır.

Karboplatin grubunda transaminazların yüksekliği belirgindi. Ancak transaminazlardaki yükseklik akut ve geçici bir etkiydi.

Toksosite profilleri arasındaki farklılıklar nedeniyle karboplatin sisplatine tercih edilir hale gelmiştir. Aynı zamanda bu farklılık hastaların kemik iliği, renal ve karaciğer kondisyonlarına göre kemoterapide kullanılacak platinum ajanını seçme şansı sunmaktadır.

Emezis kanser tedavisinin önemli yan etkisidir. KBBK hayat kalitesini etkilediği gibi tedavinin devamında sorunlara neden olmaktadır (21-23). Amerikan Klinik Onkoloji Cemiyeti (American Society of Clini-

Tablo 4—Kemoterapiyle hepatotoksosite ve GİS toksisitesi arasındaki ilişki

Referans	Protokol	Grade 3-4		
		Lökopeni		
Anemi	Grade 3-4 Trombositopeni			
Ozols (3)	Cis (75 mg/m ²)-P(135 mg/m ² -24st)	%12	X	%5
	Car (AUC=5)-P(135 mg/m ² -24st)	%6 ¹	X	%39
Neijt (17)	Cis (75 mg/m ²)-P(175 mg/m ² -3st)	%50	%1	%1
	Car (AUC=5)-P(175 mg/m ² -3st)	%71	%6	%6
Schroder (18)	Cis (75 mg/m ²)-P(185 mg/m ² -3st)	%8	X	>%1
	Car (AUC=6)-P(185 mg/m ² -3st)	%14	X	%4
du Bois ² (19)	Cis (75 mg/m ²)-P(185 mg/m ² -3st)	%2.9	%0.8	%3.9
	Car (AUC=6)-P(185 mg/m ² -3st)	%11.1	%1.4	%5.9
Rosell (20)	Cis (80 mg/m ²)-P(200 mg/m ² -3st)	%16	%9	%2
	Car (AUC=6)-P(200 mg/m ² -3st)	%23	%7	%8
Bu çalışma ³	Cis (75 mg/m ²)-P(175 mg/m ² -3st)	%4.6	%7.6	%0.4
	Car (AUC=6)-P(175 mg/m ² -3st)	%9	%12.3	%1.3

Cis: Cisplatin, Car: Carboplatin, P: Paklitaksel, AUC: Area Under Curve, X: Rapor edilmemiş,

¹(Grade 4)

²Hasta başına değerlendirme

³Kür başına değerlendirme

cal Oncology [ASCO]) kemoterapi ajanlarını sahip oldukları emetojenik potansiyele göre üç gruba ayırmıştır (24). 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 (21-23). Bu çalışmada da KBBK sisplatin alan grupta çok daha belirgindi. 1980'lerin sonlarında 5 HT3 reseptör antagonistlerinin geliştirilmesi kemoterapiye bağlı emezisin profilaksisi ve tedavisinde önemli bir adım olmuştur. Günümüzde yeni antiemetik ajanlar geliştirilmekte ve değişik protokoller oluşturulmaktadır. Bu antiemetik ajanlardan biri NK-1 reseptör antagonisti olan aprepitanttır. Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü aprepitantı, 5 HT3 reseptör antagonistleri ve deksametazonla birlikte yüksek emetojenik özelliğe sahip kemoterapi protokollerinde (özellikle sisplatin bazlı olanlarda) kemoterapiye bağlı emezisin profilaksi ve tedavisinde kullanılmasını önermektedir.

Nörotoksisite kemoterapi sırasında gelişen, iyileşim süreci uzun süren ve hayat kalitesini düşürüp, hasta uyumunu azaltan önemli bir yan etkidir. Paklitaksel/platinum kombine kemoterapisi sırasında gelişen nöropati büyük oranda paklitaksel ile ilgilidir ve paklitakselin 24 saatlik infüzyonla verilmesi nörotoksisiteyi azaltmaktadır (25). Bu çalışmada nörotoksisite kemoterapi süresince değerlendirildi ve iki grup arasında fark saptanmadı. Kemoterapi aldığı sürede grade 3-4 toksisiteye rastlanılmadı. Dolayısıyla gelişen nörotoksisitenin hastaların günlük yaşamını etkilemediği gözlemlendi. Rosell ve ark yaptıkları faz III çalışmasında bu çalışmaya benzer olarak her iki grup arasında nörotoksisite açısından fark saptamamışlardır (20). Ancak yapılan birçok çalışmada sisplatin grubunda nöropatinin daha belirgin olduğu görülmektedir ve sisplatin alanlarda %19'a, karboplatin alanlarda %7'ye varan oranlarda grade 3-4 toksisite rapor edilmiştir (3,17-20,26). Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) çalışma grubu kemoterapinin uzun süreli nörotoksik etkisini değerlendirmiş ve hastalarda kemoterapiden sonraki 12. ayda sisplatin grubunda %41, karboplatin grubunda %18

oranında değişik derecelerde nöropati saptamıştır (27). Aynı çalışmada 24. aydaki değerlendirmedeysen karboplatin grubunda nöropati saptanmazken, sisplatin grubunda hastaların %13'ünde nöropatinin devam ettiği belirlenmiştir.

Bu çalışmada P-Cis grubunda stomatit ve dermatitin belirgin olduğu gözlemlendi. Özellikle stomatit kişinin hayat kalitesini düşürmekteydi. Bu hastalara ağız hijyenini koruması ve semptomların giderilmesi açısından gerekli medikasyonlar (gargara, lokal anestetik jeller ...) verildi. Dermatit genellikle grade 1 düzeyindeydi ve çoğunlukla tedavi gerektirmedi. P-Car grubunda konstipasyon belirgindi, ancak çoğunlukla grade 1 düzeyindeydi, sadece bir hastada (P-Car grubunda) grade 3 düzeyinde konstipasyon saptandı. Konstipasyonun tedavisi gerektiğinde diyetin düzenlenmesi, laksatif ve purgatif ilaçlar kullanılarak yapıldı.

Uygulanacak olan kanser tedavisinde amaç, tedavi sırasında ve sonrasında antikanser etkinliği azaltmadan hayat kalitesini belli standartların üzerinde tutmak olmalıdır. Bu durum hasta uyumunu da arttıracaktır. Jinekolojik onkolojide sıklıkla uygulanan paklitaksel/platinum kombinasyonu etkinliği, güvenilirliği ve tolere edilebilmesiyle özellikle epiteliyal over kanserlerinde altın standart haline gelmiştir. Gelecekte gelişeceğini umduğumuz hücreye spesifik tedavi yöntemleri ile toksisite azalacaktır. Ancak günümüzde toksisite gelişimi yakından izlenmeli ve hastaya gerekli destek tedavileri sunulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, et al. Cyclophosphamide and sisplatin compared with paclitaxel and sisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Eng. J Med* 1996, 334:1-6.
2. Piccart MJ, Bertelsen K, James K, Cassidy J, Mangioni C, Simonsen E, et al. Randomized intergroup trial of sisplatin-paclitaxel versus sisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J Natl Cancer Inst* 2000, 92:699-708.
3. Ozols R, Bundy B, Fowler J, Clarke-Pearson D, Manuel R, Hartenbach. Randomized phase III study of sisplatin (CIS)/paclitaxel (PAC) versus karboplatin (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.
4. du Bois A, Lueck HJ, Meier W, Moebus V, Costa SD, Bauknecht T, et al. Sisplatin/paclitaxel vs karboplatin/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.
 5. du Bois A, Luck HJ, Bauknecht T, Mobus V, Bochtler H, Diergarten K, et al. Phase I/II study of the combination of karboplatin and paclitaxel as first-line chemotherapy in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol.* 1997, 8(4):355-61.
 6. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. WHO Offset Publication 1979, No: 148.
 7. Ocean AJ, Vahdat LT. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: pathogenesis and emerging therapies. *Support Care Cancer.* 2004 Sep;12(9):619-25.
 8. Visovsky C. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Cancer Invest.* 2003 Jun;21(3):439-51.
 9. Bookman M. Principles of chemotherapy in gynecologic cancer. In: Principles and Practice of Gynecologic Oncology. Hoskins WJ, Perez CA, Young RC, Barakat RR, Markman M, Randal ME (eds). 4th edition 2005, Philadelphia, p: 461-87
 10. Verschraegen C, Horpowitz S. Cytotoxic drugs in gynecologic oncology. In Cytotoxic Drug Therapy In Gynaecological Oncology: Principles And Practice, Chapter 18, Péter Bösze, (Ed). *CME J Gynecol Oncol* 2002; 6 (1): 319-43
 11. Rowinsky EK, Cazenave LA, Donehower RC. Taxol; a novel investigational antimicrotubule agent. *J Natl Cancer Inst* 1990, 82 (15): 1247-59
 12. Rowinsky EK, Eisenhauer EA, Chaudhry V, Arbuck SG, Donehower RC. Clinical toxicities encountered with paclitaxel (Taxol). *Semin Oncol* 1993, 20 (4 Suppl 3): 1-15
 13. Thompson SW, Davis LE, Konfeld M, Hilgers RD, Standefer JD. Sisplatin neuropathy. Clinical, electrophysiological, morphologic, and toxicologic studies. *Cancer* 1984, 54 (7): 1269-75
 14. Newel DR, Sidik ZH, Gumbrell LA, et al. Plasma free platinum pharmacokinetics in patients treated with high dose sisplatin. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987, 23 (9): 1399-405
 15. Markman M, Kenedy A, Webster K et al. Clinical features of hypersensitivity reactions to karboplatin. *J Clin Oncol* 1999, 17:1141
 16. Dunton CJ. Management of treatment-related toxicity in advanced ovarian cancer. *The Oncologist* 2002, 7 (suppl 5): 11-9
 17. Neijt JP, Engelholm SA, Tuxen MK et al. Exploratory phase III study of paclitaxel and sisplatin versus paclitaxel and karboplatin in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2000, 18: 3084-92
 18. Schroder W, du Bois A, Kuhn W et al. Treatment of patients with advanced ovarian cancer (FIGO IIb-IV) with sisplatin/paclitaxel or karboplatin/paclitaxel – an interim analysis of the AGO study protocol OVAR-3. *Eur J Cancer* 1999, 35 (suppl 4): S231
 19. du Bois A, Lück HJ, Meier W et al. A randomized clinical trial of sisplatin/paclitaxel versus karboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003, 95 (17): 1320-9
 20. Rosell R, Gatzemeier U, Betticher DC et al. Phase III randomised trial comparing paclitaxel/karboplatin with paclitaxel/sisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: A cooperative multinational trial. *Ann Oncol* 2002, 13: 1539-49
 21. 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 sisplatin/paclitaxel versus karboplatin/paclitaxel. *Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group. J Clin Oncol.* 2006 Feb 1, 24 (4): 579-586.
 22. O'Brien BJ, Rusthoven J, Rocchi A, Latreille J, Fine S, Vandenberg T, Laberge F. Impact of chemotherapy-associated nausea and vomiting on patients' functional status and on costs: survey of five Canadian centres. *CMAJ.* 1993 Aug 1, 149 (3): 296-302.
 23. 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 sisplatin-based chemotherapy. *Am J Clin Oncol.* 1994 Apr, 17 (2): 150-6.
 24. Cubeddu LX. Mechanism by which cancer chemotherapeutic drugs induces emesis. *Semin Oncol* 1992, 19 (6 Suppl 15): 2-13
 25. Covens A, Carey M, Bryson P et al. Systemic review of first-line chemotherapy for newly diagnosed postoperative patients with stage II, III or IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2002, 85: 71-80
 26. Piccart MJ, Bertelsen K, James K et al. Randomized intergroup trial of sisplatin-paclitaxel versus sisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: Three-year results. *J Natl Cancer Inst* 2000, 92: 699-708
 27. Meier W, du Bois A, Olbricht U et al. Sisplatin/paclitaxel vs karboplatin/paclitaxel in ovarian cancer: Results of a prospective randomized phase III study (abstract). *Proc Int Gynecol Cancer Soc* 1999, p:48