

JİNEKOLOJİK ONKOLOJİDE FIRST-LINE KEMOTERAPİDE KULLANILAN KOMBİNASYONLARIN HEMATOLOJİK TOKSİSİTE PROFİLLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Taner Turan, Dr. İltaç Küçükkelçi, Dr. Nejat Özgül, Dr. Serap Bozok, Dr. Nurettin Boran,
Dr. Gökhan Tulunay, Dr. İskender Kög, Dr. M. Faruk Köse

ÖZET

Amaç: Jinekolojik onkolojide sıklıkla kullanılan kemoterapi kombinasyonlarının neden olduğu hematolojik toksisitelerin belirlenmesi ve bunların karşılaştırılması.

Materyal ve Metot: 1993-2006 yılları arasında jinekolojik malignite nedeniyle kemoterapi almış 885 hastaya ait 4600 ilaç kürü retrospektif olarak değerlendirildi. İfosfamid/Mesna/Adriyamisin (İMA), Paklitaksel/Carboplatin (P-Car), Paklitaksel/Cisplatin (P-Cis), Etoposid/Metotreksat-Folinik Asit/Aktinomisin-D/Siklofosfamid/Vinkristin (EMA/CO), Metotreksat-Folinik Asit (MF) ve Siklofosfamid/Antrasiklin (adriyamisin veya farmorubisin)/Platin (CAP) kemoterapi kombinasyonlarının hematolojik toksisite profilleri karşılaştırıldı.

Sonuçlar: İMA'nın, çalışmadaki diğer protokollere göre hematolojik toksisite profili oldukça kötüydü. İMA kürlerinin %50.4'ünde grade 3-4 lökopeni geliştiği gözlemlendi. Bu oran P-Car'da %8.6, P-Cis'de %4.5, EMA/CO'da %6.9 ve CAP'da %1.4'dü. Benzer şekilde grade 3-4 anemi İMA alanlarda daha sık olarak gelişti ve kürlerin %4.2'sinde gözlemlendi. Anemi gelişimi açısından İMA protokolüne en yakın değer EMA/CO kombinasyonunda saptandı ve kürlerin %1.3'ünde grade 3-4 toksisite gelişti. Ancak trombositopeni gelişimi yönünden kemoterapi protokolleri arasında belirgin farklılık saptanmadı, buna karşın bu toksisite İMA ve P-Car alanlarda daha fazlaydı.

Tartışma: Kemik iliği depresyonu kemoterapide gecikmeye, kemoterapi seçeneğini terk etmeye ve ölüme neden olan önemli bir yan etkidir. Kemoterapi protokollerinin bu konudaki toksisite profilleri çok farklıdır. Uygulanan protokolün bu etkisinin bilinmesi, hastaların buna göre yönlendirilmesi ve gerekiyorsa profilaktik olarak destek tedavilerinin verilmesi bu toksisite olasılığını azaltacaktır.

Anahtar Kelimeler: Kemoterapi, miyelosüpresyon.

ABSTRACT

Objective: We aimed to finding the hematologic toxicity profile of chemotherapy combinations and comparing them which are usually used in gynecologic oncology.

Materials and Methods: It was analyzed of 885 patients who were given 4600 chemotherapy courses because of gynecologic malignancies between 1993 and 2006. We compared of hematologic toxicity of Ifosfamide/Adriamycin/Mesna (IMA), Paclitaxel/Carboplatin (P-Car), Paclitaxel/Cisplatin (P-Cis), Etoposide/Methotrexate/Actinomycin D/Cyclophosphamide/Vincristine (EMA/CO), Methotrexate-Folinic Acid (MF) and Cyclophosphamide/Anthracycline (Adriamycin or Epirubicin)/Platinum (CAP) chemotherapy combinations.

Results: Hematologic toxicity profile of IMA was worse than the other protocols. Grade 3-4 leucopenia was occurred in 50.4% of IMA courses. This rate was 8.6% in P-Car, 6.9% in EMA/CO, 4.5% in P-Cis and 1.4% in CAP. Similarly grade 3-4 anemia was seen 4.2% of IMA courses which was most common than the others. Grade 3-4 anemia was observed in 1.3% of EMA/CO courses and this ratio was closest the IMA protocol. There was no difference among the chemotherapy protocols by means of thrombocytopenia. However, thrombocytopenia was more common in IMA and P-Car protocols than the others.

Discussion: Myelosuppression is an important side effect. It was causes that adjourn maintenance of the treatment, abandon of treatment and even patients' death. The toxicity profiles of chemotherapy protocols are very different. We have to know the adverse effect and its management, of chemotherapeutic agents.

Key words: Chemotherapy, myelosuppression.

Geliş tarihi: 16/10/2007

Kabul tarihi: 08/11/2007

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği İSTANBUL

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

Giriş

Kemoterapi tedavisinde kullanılan ilaçlar etkilerini hücre kinetiği üzerinden gösterir. Tümör hücrelerinin mitoz kapasitesi normal hücrelerden fazla olduğundan, bu hücreler sitotoksik ilaçlara daha duyarlıdır. Ancak kemoterapi ajanlarının etkileri hücreye spesifik değildir. Dolayısıyla mitotik indeksin fazla olduğu normal hücreler (kemik iliği ve barsak mukozası) kanser kemoterapisinden fazlasıyla etkilenir.

Kemoterapi ajanlarının yan etkileri kümülatif veya irreversible olabilir. Bu durum tedavi dozunun değiştirilmesine, tedaviden vazgeçilmesine hatta ölüme neden olur. Dolayısıyla toksisite, tedavinin amacı olan hastalısız sağ kalım süresini uzatmayı ve hastanın yaşam kalitesini arttırmayı engeller. Jinekolojik onkolojide kullanılan kemoterapatik ajanlarla, kullanıldığı dozlarda, kümülatif toksisite nadir görülür ve çoğunlukla tolere edilebilir düzeydedir.

Kanser kemoterapisi mitotik indeksi fazla olan myeloid hücreleri etkileyerek myelosüpresyona neden olmaktadır. Bu durum kemoterapide gecikmeye, kemoterapi seçeneğini terk etmeye neden olabilir. Kemoterapi protokollerinin bu konudaki toksisite profilleri çok farklıdır.

Bu çalışmadaki amacımız jinekolojik onkolojide first-line seçenekte sıklıkla kullanılan kemoterapi kombinasyonlarının neden olduğu hematolojik toksisitelerinin belirlenmesi ve bunların karşılaştırılmasıdır.

MATERYAL VE METOT

1993-2006 yılları arasında jinekolojik malignite nedeniyle first-line kemoterapisini almış, neoadjuvant kemoterapi uygulanmamış, radyoterapi almamış 882 hastaya ait toksisite verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalara verilen kemoterapi kür sayısı toplam 4600'di.

Paklitaksel/Carboplatin (P-Car), Paklitaksel/Cisplatin (P-Cis), İfosfamid/Mesna/Adriyamin (İMA), Etoposid/Metotreksat-Folinik Asit/Aktinomisin-D/Siklofosfamid/Vinkristin (EMA/CO), Metotreksat-Folinik Asit (MF) ve Siklofosfamid/Antrasiklin (adriyamin veya farmorubisin)/Platin (CAP) kemoterapi kombinasyonlarının hematolojik toksisite profilleri karşılaştırıldı.

Kemoterapi almadan önce hastalarda GOG standartlarına göre performans durumunun 2'nin altında olmasına, yeterli kemik iliği, hepatik ve renal fonksiyonun olmasına (lökosit $\geq 3000/\text{ml}$, trombosit $\geq 100000/\text{ml}$, hemoglobün $\geq 10 \text{ mg/dl}$, total bilirubin, AST ve ALT'nin normal üst sınırının iki katından düşük olması, glomerüler filtrasyon hızının 60 ml/dakika ve üzerinde olması) dikkat edildi. Hastalara premedikasyon olarak deksametazon (kemoterapiden 60 dakika önce başlayıp kemoterapiye kadar infüzyonla) ve 5-HT₃ reseptör antagonisti (kemoterapiden bir saat önce başlayıp 30 dakikada infüzyonla) verildi. Hiçbir kemoterapi protokolünde profilaktik olarak Granülosit-Koloni Stimüle Edici Faktör (Granulocyte-Colony Stimulating Factor [G-CSF]) veya eritropoietin uygulanmadı. Hastalar kemoterapi süresince toksisite ve kemoterapi alabilirlik açısından protokollere göre değişmek üzere yedi veya on günde bir yaptırıldıkları kan ve biyokimya testleriyle (tam kan sayımı, üre, kreatinin, AST, ALT ve total bilirubin) değerlendirildi. Ayrıca İMA protokolü uygulanan hastalar kardiyotoksisite açısından her kür öncesinde EKG ve iki kürde bir ekokardiyografi tetkikleriyle incelendi.

Paklitaksel/platin kombinasyonunda kemoterapiye 175 mg/m^2 dozunda paklitakselle başlandı. Hesaplanan doz $500 \text{ cc } \%0.9 \text{ NaCl}$ solüsyonu içinde üç saatte infüzyonla verildi. Takiben AUC=6'dan hesaplanan carboplatin $1000 \text{ cc } \%5$ dekstroz içinde bir saatte infüzyonla veya cisplatin 75 mg/m^2 dozunda $1000 \text{ cc } \%0.09 \text{ NaCl}$ solüsyonu içinde ve $\%20$ 'lik 500 cc mannitolle birlikte iki saatte infüzyonla gönderildi. Hastaların daha iyi tolere ettiğini gösteren çalışmalar olduğundan ilaçların bu sırayla verilmesine dikkat edildi (1). Tedavi 21 gün arayla uygulandı.

İMA Kemoterapisine 60 mg/m^2 dozunda adriyaminle başlandı. Belirlenen doz $100 \text{ cc } \%0.9 \text{ NaCl}$ solüsyonu içinde 30 dakikada infüzyonla verildi. Takiben 2.5 g/m^2 dozunda ifosfamid ve 2.5 g/m^2 dozunda mesna beraber $2000 \text{ cc } \%5$ dekstroz içinde 16 saatte infüzyonla gönderildi. Tedavinin ikinci ve üçüncü günlerinde ifosfamid-mesna dozu tekrarlandı. Kemoterapi 21 gün arayla uygulandı.

Gestasyonel trofoblastik neoplazi için kullanılan EMA/CO kemoterapi protokolü Tablo 1'de gösterilmektedir. Bu protokol 15 günde bir uygulandı. β -

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

hCG düzeyi normale düştükten sonra hastalara iki kür daha EMA/CO tedavisi verildi.

MF kemoterapisi, tedavinin 1., 3., 5. ve 7. günlerinde 1 mg/kg metotreksat intramüsküler, 2., 4., 6. ve 8. günlerinde 0.1 mg/kg folinik asit intramüsküler olacak şekilde uygulandı. Bir hafta ara verilmesinin ardından tedavi protokolü tekrarlandı. β -hCG düzeyinin normale düştüğü tespit edildiğinde hastalara bir kür daha MTX-FA tedavisi verildi.

Siklofosfamid/Antrasiklin (doksorubisin veya epirubisin)/Platin protokolüne 500 mg/m² dozdan siklofosfamidle başlandı. Hesaplanan doz 500 ml %5 dekstroz içinde 2 ampul metpamid ile bir saatte infüzyon şeklinde verilirken, serumun bitmesine 100 ml kala toplam dozu ilave edilerek verildi. Adriyamisin veya epirubisin 50g/m² dozdan 500 ml %0.9 NaCl içinde, adriyamisin 1 saatte epirubisin 3 saatte gidecek şekilde verildi. Takiben 500 ml %0.9 NaCl içine 50 mg/m²'den cisplatinin %20'lik 500 cc mannitolle 2 saatte verildi.

Toksistenin değerlendirilmesi Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation [WHO]) kriterleri-

ne göre yapıldı (2). Toksikite kür başına ve hasta başına olarak incelendi.

İstatistiksel değerlendirme Windows XP işletim sistemi altında çalışan SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 13.0 programında Chi-Square testi kullanılarak yapıldı. $p < 0.05$ olması anlamlı olarak kabul edildi

BULGULAR

Tüm çalışma grubunda hastaların yaş ortalaması 65 yıldır (16-97). Paklitaksel/platin kombinasyonu verilenlerde 55 yıl (18-63) olan yaş ortalaması, İMA grubunda 52 yıl (16-73), EMA/CO grubunda 33.7 yıl (19-57), MF grubunda 32.1 yıl (19-75) ve CAP grubunda 58.5 yıldır (20-97).

538 hastaya toplam 2820 kür paklitaksel/platin kemoterapi kürünün uygulandığı görüldü. Bu 538 hastanın 216'sına P-Cis verildi ve bu kombinasyon toplam 1116 kemoterapi siklusu uygulandı. P-Car kombinasyonunu 322 hasta aldı ve toplam uygulanan kemoterapi siklusu 1704'du. Buna karşın İMA

Tablo 2—Kemoterapi Kombinasyonlarının Lökopeni Üzerindeki Etkileri

KT Kombinasyonu	Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
İMA	99	27.7	14	3.9	64	17.9	121	33.9	59	16.5
Taxol-Carbo	700	41.1	387	22.7	471	27.6	136	8	10	0.6
Taxol-Cis	615	55.1	232	20.8	219	19.6	47	4.2	3	0.3
EMA/CO	123	77.4	17	10.7	8	5	8	5	3	1.9
MTX-FA	93	97.9	1	1.1	1	1.1	0	0	0	0
CAP/CFP	843	72.1	226	19.3	84	7.2	15	1.3	1	0.1

Tablo 3—Kemoterapi Kombinasyonlarının Anemi Üzerindeki Etkileri

KT Kombinasyonu	Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
İMA	150	42	117	32.8	75	21	14	3.9	1	3
Taxol-Carbo	951	55.8	555	32.6	185	10.9	13	0.9	0	0
Taxol-Cis	643	57.6	392	35.1	79	7.1	2	0.2	0	0
EMA/CO	92	57.9	445	28.3	20	12.6	2	1.3	0	0
MTX-FA	89	93.7	5	5.3	1	1.1	0	0	0	0
CAP/CFP	862	73.7	273	23.4	33	2.8	1	0.1	0	0

kemoterapi protokolü 80 hastaya toplam 357 kemoterapi siklusunda, EMA/CO kemoterapi protokolü 33 hastaya toplam 159 kemoterapi siklusunda, MF kemoterapisi 41 hastaya toplam 95 kemoterapi siklusunda ve CAP kemoterapi protokolü 190 hastaya toplam 1169 kemoterapi siklusunda uygulandı.

İMA'nın, çalışmadaki diğer protokollere göre hematolojik toksisite profili oldukça kötüydü (Tablo 2). İMA kürlerinin %50.4'ünde grade 3-4 lökopeni geliştiği gözlemlendi. Bu oran P-Car'da %8.6, P-Cis'de %4.5, EMA/CO'da %6.9 ve CAP'da %1.4'dü.

Benzer şekilde grade 3-4 anemi İMA alanlarda daha sık olarak gelişti ve kürlerin %4.2'sinde gözlemlendi (Tablo 3). Anemi gelişimi açısından İMA protokolüne en yakın değer EMA/CO kombinasyonunda saptandı ve kürlerin %1.3'ünde grade 3-4 toksisite gelişti.

Ancak trombositopeni gelişimi yönünden kemoterapi protokolleri arasında belirgin farklılık saptanmadı, buna karşın bu toksisite İMA ve P-Car alanlarda daha fazlaydı (Tablo 4). İMA kemoterapi kürlerinin %1.4'ünde P-Car kürlerinin %0.9'unda grade 3-4 trombositopeni geliştiği gözlemlendi.

TARTIŞMA

Kanser kemoterapisinin hücre spesifitesi oldukça azdır. Bu nedenle tedavide kullandığımız sitotoksik ajanlar özellikle tümör hücreleri gibi mitoz yeteneği fazla myeloid hücreler olmak üzere normal hücreleri de etkilemektedir. Bu durum başta miyelosüpresyon olmak üzere yan etkilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Ancak kemoterapi sırasında karşılaşılabilecek olan yan etki sadece o hücrenin mitoz kabiliyetiyle alakalı değildir. Aynı zamanda ilacın 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 (3).

Kemik iliği depresyonu kemoterapide gecikmeye, kemoterapi seçeneğini terk etmeye ve ölüme neden olan önemli bir yan etkidir. Kemoterapi protokolleri-

Tablo 4—Kemoterapi Kombinasyonlarının Trombositopeni Üzerindeki Etkileri

KT Kombinasyonu	Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
İMA	317	88.8	21	5.9	14	3.9	4	1.1	1	0.3
Taxol-Carbo	1575	92.4	76	4.5	37	2.2	12	0.7	4	0.2
Taxol-Cis	1102	98.7	11	1	1	0.1	2	0.2	0	0
EMA/CO	150	94.3	3	1.9	4	2.5	1	0.6	1	0.6
MTX-FA	94	98.9	1	1.1	0	0	0	0	0	0
CAP/CFP	1149	98.3	16	1.4	2	0.2	1	0.1	1	0.1

nin bu konudaki toksisite profilleri çok farklıdır. Uygulanan protokolün bu etkisinin bilinmesi, hastaların buna göre yönlendirilmesi ve gerekiyorsa profilaktik olarak destek tedavilerinin verilmesi bu toksisite olasılığını azaltacaktır.

Kemik iliği depresyonunda lökopeni, trombositopeni ve anemi tek başına veya birlikte görülebilir. Enfeksiyona predispozisyon yaratarak febril ataklara neden olan lökopeni ayrı bir önem arz eder. Lökopeni lökositlerin $4000/\text{mm}^3$ 'den az olmasıdır. Nötropeni ise total nötrofil sayısının (TNS) yaşa, ırka göre normal düzeyin altında olmasıdır. TNS basit olarak "lökosit sayısı \times (%nötrofil+%band)/100" formülü ile hesaplanabilir. TNS'nun $1000-1500/\text{mm}^3$ olması hafif, $500-1000/\text{mm}^3$ olması orta ve $<500/\text{mm}^3$ olması ağır nötropeni olarak adlandırılır (4,5). Febril nötropeni, sepsis ve ölüme neden olabilir. Febril nötropenide fatal enfeksiyon gelişmesi nadirdir. Bu çalışmada İMA nötropeni açısından toksisite profili en kötü kemoterapi protokolüydü ve kürlerinin %50.4'ünde grade 3-4 lökopeni geliştiği gözlemlendi. Başka bir çalışmada İMA protokolü uygulanan hastaların %70'inde grade 3-4 nötropeni geliştiği bildirilmiştir (6). Bu çalışmada grade 3-4 lökopeni P-Car grubunda kürlerin %8.6'sında, P-Cis grubunda %4.5'inde gelişti. Buna karşın paklitaksel kullanılan bir çalışmada grade 3-4 nötropeni oranı %76 olarak bulunmuştur (7). Bu çalışmada EMA-CO ile kürlerin %6.9'unda grade 3-4 lökopeni geliştiği görüldü. Escobar'ın 2003'te yayınladığı çalışmasında kürlerin %13.5'inde nötropeni izlenmiş, grade 4 nötropeni ise yalnızca 1 kürde gelişmiştir (%0.4) (8). Akyol'un çalışmasında nötropeni kişi başına %57 (9). Bolis'in çalışmasında ise %40.9 oranında bulunmuştur (10). Hochester ve arkadaşlarının yaptığı cisplatinle kombine tedavilerin yarattığı hematolojik toksisiteyi değerlendirdiği bir çalışmada ise hastaların %86'sında grade 3-4 nötropeni izlenmiştir (11). Hainsworth ve arkadaşlarının paklitaksel, carboplatin, oral etoposidin ileri evre over kanserinde kullanımı ile ilgili çalışmasında da hastaların %73'ünde en az bir kez grade 3-4 nötropeni geliştiği saptanmıştır (12).

Nötropenide G-CSF kullanımıyla ilgili net bir fikir birliği yoktur, ancak rutin olarak kullanımı önerilmektedir. Febril nötropenin geliştiği ve kan kültü-

ründe bakteriyeminin saptandığı ve optimal antibiyotik tedavisiyle sürecin kontrol altına alınamadığı kişilerde ve ciddi fungal enfeksiyonların belirlendiği olgularda kullanımı önerilmektedir(13,14). Ancak Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Cemiyeti (Infectious Diseases Society of America [IDSA]) G-CSF kullanımıyla ilgili spesifik bir önerisinin olmadığını belirtmektedir (15).

Sonuçta nötropeni jinekolojik onkolojide kullanılan kemoterapi rejimlerinde öngörülebilir ve manipüle edilebilir bir toksisitedir, hematopoetik büyüme faktörleri olan G-CSF ve GM-CSF kullanımı ile ilaç dozlarını arttırabiliriz.

Trombositopeni daha nadirdir. Kandaki trombosit sayısının $150.000/\text{mm}^3$ 'ün altında olmasıdır (4). Trombosit sayısı $<10.000/\text{mm}^3$ olunca veya aktif kanamalı hastalara trombosit transfüzyonu uygulanabilir (15). Bu çalışmada trombositopeni açısından uygulanan protokollerde belirgin bir fark saptanmadı. İMA kemoterapisi alanların %1.4'ünde, P-Car kürlerinin %0.9'unda grade 3-4 trombositopeni izlendi.

Anemi tedaviye uyumu bozan önemli bir yan etkidir. Hemogloblin düzeyinin 100 cc kanda 11 gramdan daha düşük olduğu durumdur (13). Anemisi olan semptomatik hastalarda (dispne, egzersiz intoleransı) hematokriti >25 tutmak için eritrosit süspanasyonu verilebilir (15). Bu çalışmada anemi İMA protokolünde daha sık gelişti ve toksisite düzeyi kürlerin %4.2'sinde grade 3-4'dü. EMA-CO protokolüdeyse bu oran %1.3'tü. Diğer çalışmalarda EMA-CO protokolünde en sık rastlanan toksisite anemi olmasına rağmen bu çalışmada en sık rastlanan yan etki lökopeniydi. Escobar kürlerin %15'inde, Bolis hastalarının %22.7'sinde anemi geliştiğini bildirmektedir (8,10). Ancak bu oranlar bizim çalışmamızda daha düşük bulunmuştur.

Kanser tedavisi uygulanırken maksimum antikaner etkinliği sağlamaya çalışmanın yanısıra hastaların yaşam kalitesi belirli seviyenin üstünde tutulmalıdır. Tedavi sırasında gelişebilecek kemik iliği depresyonu tedaviye devamı etkileyecektir. Kemik iliği toksisitesi geliştiğinde kemoterapide gecikme, kemoterapi dozunda azaltma, kemoterapi protokolünde değiştirme ve kemoterapiyi bırakma gibi durumlar olabilir. Hastalar kemoterapi sırasında yakından takip edilmeli

toksiste geliştiğinde gerekli destek tedavisi verilmedir.

KAYNAKLAR

1. du Bois A, Luck HJ, Bauknecht T, Mobus V, Bochtler H, Diergarten K, 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.
2. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. WHO Offset Publication 1979, No: 148.
3. 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
4. Merck Manual of Diagnosis and Therapy Dr. Mark H. Beer 18th edition Hematology and Oncology; 2006, 1028-1072
5. <http://www.emedicine.com/med/topic1640.htm> Author: John E Godwin, MD, MS, Professor of Medicine, Chief Division of Hematology/Oncology, Associate Director, Simmons Cooper Cancer Institute, Southern Illinois University School of Medicine
6. Turan T., Bozok S., Özgül N., Gürsoy S., Boran N., Tulunay G., Kög İ., Köse M.F., Jinekolojik Onkolojide Kullanılan İfosfamid/Mesna/Adriyamisin Kemoterapisinin Toksikite Profili. *Türkiye Klinikleri Jinekoloji ve Obstetrik dergisi* 2007;17(2):94-101
7. 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
8. 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
9. Akyol D, Mungan T, Baltacı V, Kozinoğlu H, Oğuz S, Öztekin O, Gökmen O. Clinical assesment 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
10. Bolis G, Bonazzi C, Landoni F, Mangili G, Vergadaro F, Zanaboni F, Mangioni C. EMA/CO regimen in highrisk gestational tumor. *Gynecol Oncol* 1988;31:550-557
11. Hochester SH, Plimack RE, Mandeli J, Wadler S, Runowicz C, Goldberg G, Speyer J, Wallach R, Muggia F, for the New York Gynecologic Oncology Group (and phase II consortium) and the Eastern Cooperative Oncology; Prolonged topotecan infusion with cisplatin in the first line treatment of ovarian cancer: An NYGOG and ECOG study. *Gynecol Oncol* 100;2006, 324-329
12. Hainsworth JD, Kalman L, Castine M, Sylvester L, Greco A. Paclitaxel, carboplatin, and oral etoposide as initial treatment for advanced ovarian carcinoma: a Minnie Cancer Research Network phase II trial. *Gynecol Oncol*;2005, 200-205
13. Catalano L, Fiontana R, Scarpato N ve ark. Cobined treatment with amphotericin B and granulocyte transfusion from G-CSF-stimulated donors in an aplastic patient with invasive aspergillosis undergoing bone marrow transplantation. *Hematologica* 1997; 82:71-72
14. Dignani CM, Anaissie EJ, Hester JP ve ark. Treatment of neutropenia-related fungal infections with granulocyte colony-stimulating factor elicited white blood cell transfusions: A pilot study. *Leukemia* 1997; 11:1621-1630
15. Gordon AN, Hancock KC, Matthews MC, Messing M, Stringer CA, Doherty MG, Teneriello M. Phase I study of alternating doublets of topotecan/carboplatin and paclitaxel/carboplatin in patients with newly diagnosed, advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 85;2002, 129-135
16. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP ve ark. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *CID* 2002; 34:730-751.