

OSTEOSARKOMLU HASTALARDA METHOTREXATE DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Selvi AYGÜN KAYA*, Hayriye ŞENTÜRK*, Tülay KILIÇASLAN AYNA*, Ömer GÖRGÜN***, Mert BAŞARAN**, Mehmet GÜRTEKİN*, Mahmut ÇARİN*

ÖZET

Çalışmamızda Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Methotrexate ölçüm laboratuvarında Eylül 1997 ile Haziran 2000 tarihleri arasında takipleri yapılan, osteosarkom tanısı konmuş, 12 g /m² yüksek doz Methotrexate uygulanan 25 hastanın, plazma Methotrexate düzeylerini değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmaya dahil olan hastaların Methotrexate düzeyleri, spesifik ölçüm yöntemlerinden birisi olan EMİT (Enzyme -multiplied immunoassay technique) Behring yöntemi kullanılarak test edildi. Laboratuvarımızda ölçümlerini gerçekleştirdiğimiz 92 Methotrexate tedavisinin farklı saatlerde alınıp gönderilen toplam 267 Methotrexate plazma düzeyi istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; 12. saatte 314,28 ± 138,47 µmol/lit, 24. saatte 68,52 ± 51,32 µmol/lit, 42. saatte 10,25 ± 8,62 µmol/lit, 48. saatte 5,81 ± 9,49 µmol/lit ve 72. saatte 0,42 ± 0,34 µmol/lit olarak bulunmuştur. Sonuçların nekroz oranı ile ilişkisi, Fisher'in chi-square testi ile istatistiksel olarak değerlendirildiğinde 12. saatte; p=0,30 %95 (Ci=0,60-11,62), 24. saatte; p=0,77 %95 (Ci=0,259-2,584) olarak bulunmuş ve anlamlılık görülmemiştir.

Anahtar kelimeler: EMİT, methotrexate düzeyi, osteosarkom

SUMMARY

The evaluation methotrexate levels in osteosarkoma patients. Our study aims to evaluate the plasma MTX levels in 25 patients with osteosarcoma diagnosis and receiving high doses of MTX (12 g/m²). The MTX levels of the individuals included in this study, 267 samples with osteosarcoma of the extremity, were tested by EMIT (Behring) from september 1997 to jun 2000. The MTX levels were evaluated by statistical and the results were like this 12. hours 314,28 ± 138,47 µmol, 24. hours 68,52 ± 51,32 µmol, 42. hours 10,25 ± 8,62 µmol, 48. hours 5,81 ± 9,49 µmol, 72. hours 0,42 ± 0,34 µmol. When the relationship of these results with the necrosis ratio is evaluated by Fischer's chi-square test statistically, the results were not found to be significant as for 12 hours; p=0,30 %95 (Ci=0,60-11,62), for 24. hours; p=0,77 %95 (Ci=0,259-2,584).

Key words: EMIT, methotrexate level, osteosarcoma

GİRİŞ

1940'larda lösemi tedavisinde kullanılmaya başlanan Methotrexate (MTX), daha sonra deneysel ve çeşitli malign hastalıkların tedavisinde yaygın olarak uygulanmaya başlanmıştır. Osteosarkom (OS), adolesan ve genç erişkinlerin en sık görülen primer malign kemik tümörüdür. OS tedavisinde cerrahi tedaviye kemoterapinin eklenmesi ile sağkalmalar %20'lerden %70'e ulaşmıştır. En etkili kemoterapötik ilaçlar arasında sisplatin, ad-

riamisin ve MTX yer almaktadır (1,5). MTX, OS'lu hastalarda tümör hücrelerinde sitotoksik konsantrasyonlara ulaşmak amacıyla yüksek dozlarda (YDMTX) uygulanmaktadır.

MTX, folik asit antagonisti olup antimetabolitler grubundandır. Folik asit sentezini, dolayısıyla RNA ve protein sentezini inhibe etmektedir. Dihidrofolat enziminin, folatın folik asite çevrilmesinden sorumlu olduğu bilinmektedir. MTX ise, dihidrofolat redükta-

Mecmuaya geldiği tarih: 19.03.2001

* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul

** İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Onkoloji Enstitüsü, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Çapa, İstanbul

*** İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Onkoloji Enstitüsü, Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı, Çapa, İstanbul

zın sıkı bağlanma bölgelerini doyurarak tetrahidrofolinik asitin oluşumunu engellemekte ve DNA sentezinin maksimum düzeyde baskılanmasını sağlamaktadır. YDMTX kullanımını sonucunda toksisiteden dolayı renal ve hepatik disfonksiyon, intestinal tıkanma gibi bazı problemler ortaya çıkabilmektedir (2). Renal fonksiyonunun azalması, ilerlemiş yaş ve nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçların alınması, MTX infüzyonu süresince renal disfonksiyonun gelişme riskini arttırmaları (7). MTX'in yüksek dozlarda uygulanması, hastalarda toksisite riskini arttırabileceğinden dolayı, serum konsantrasyon analizlerinin yapılmasını zorunlu kılmaktadır. Çalışmalarda, 700 µmol/lit üzerinde plazma düzeyi ile klinik cevap arasında ilişki kurulmuştur (1). Normal insan dokusunun 0.01 µmol/lit (10^{-8} M)'den büyük MTX konsantrasyonlarına hassas olduğu bilinmektedir. Bu hassasiyetin eşik değeri organa göre değişmektedir. Sیتoksik etkinin ise, eşik değer üstü konsantrasyonlara maruz kalmanın süresine bağlı olduğu bilinmektedir. YDMTX tedavisinde toksik etkilere karşı leucovorin (folinik asit, d,1-5 formyl-tetrahydrofolate, citrovorum factor) kurtarma tedavisi uygulanmaktadır (2,3,6,7). Leucovorin, MTX' in kullanımı ile enzimatik olarak baskılanmış folat havuzunu yerine koymaktadır. Böylece tetrahydrofolata bağlı makromoleküllerin sentezi tekrar devam etmektedir. Kurtarma tedavisinde, tümör hücrelerinden daha fazla olarak normal hücrelerin kurtarıldığı ve folik asitin klinik toksisitesi bulunmadığı bilinmektedir (2). MTX tedavisi sırasında nonspesifik inceleme yöntemlerinin kullanılması, sonuçların yorumlanmasını zorlaştırmaktadır. Uygulanması gereken leucovorinin dozu, kandaki MTX düzeyine bağlı olduğundan dolayı, MTX seviyelerinin belli saatlerde izlenmesi gerekmektedir. MTX konsantrasyonu düştüğü zaman, leucovorin dozu azaltılabilmektedir. Kurtarma tedavisi MTX infüzyonunun başlangıcından sonra en az 72 saat veya plazmadaki MTX konsantrasyonu 10^{-7} M -

10^{-8} M'in altına düşünceye kadar devam edilmesi gerekmektedir. Plazmadaki MTX konsantrasyonunun tespit edilebilmesi ile YDMTX artık güvenle uygulanabilmektedir (2,6).

Bu çalışmada, YDMTX uygulanması gereken OS'lu hastaların plazmadaki MTX düzeylerini belirleyerek leucovorin kurtarma tedavisini yönlendirmeyi, böylece MTX'in toksik etkisini azaltmayı ve MTX plazma düzeyleri ile nekroz oranı arasında ilişki olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.

MATERYAL ve METOD

Çalışmamızda İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Tıbbi ve Pediatrik Onkoloji bölümlerinde, Eylül 1997-Haziran 2000 tarihleri arasında izlenen 25 OS' lu hastanın MTX sonuçları değerlendirildi. Bu hastaların 6'sı (%24) Pediatrik Onkoloji, 19'u (%76) Tıbbi Onkoloji' de tedavi görmekte idi. Tıbbi Onkoloji'deki hastalardan 5'i (7,13,14,18,22 no'lu hastalar), Pediatrik Onkoloji'deki hastaların 4'ü (11,21,23,24 no'lu hastalar) metastatikti. Tıbbi Onkolojideki hastaların 14'ü (1,2,3,6,8,9,10,12,15,16,17, 19,20,25 no'lu hastalar) ve Pediatrik Onkolojideki hastaların 2'si ise (4,5 no'lu hastalar) metastatik değildi. Çalışmaya alınan hastaların vücut ağırlık ortalaması Pediatrik Onkolojide 53.33 kg., Tıbbi Onkolojide 60.52 kg. idi. Hastalarımızın 9'u kadın, 16'sı erkek olup yaş ortalaması Pediatrik Onkolojide 14.16 ± 1.47 , Tıbbi Onkolojide 21.26 ± 6.32 idi (Tablo 1). Hastalara 6 saat süre ile 12 g/m^2 YDMTX verilmekte idi. MTX uygulanan hastaların hidrasyonu 3-4 lt/m²/gün olacak şekilde ayarlanmıştı. Bikarbonatlı hidrasyon süresince idrar alkali olacak şekilde ph>7 (Pediatrik Onkoloji'de), ph>8 (Tıbbi Onkoloji'de) olması sağlandı. MTX başlangıcından sonra 24. saatte leucovorin kurtarma tedavisi başlandı. 50-100 mg/m² olmak üzere uygulanan leucovorin kurtarma tedavi-

Tablo 1. Hastaların yaşı, cinsiyeti, ağırlığı, boyu, histolojik alt tipi ve tedavisi

No	Yaş/ Cins	Kilo	Boy (cm)	Histolojik alt tipi
1	17E	48	183	OS
2	17E	64	177	OS
3	17K	55	170	Kondroblastik OS
4	15K	55	161	OS
5	13E	48	160	Kondroblastik OS
6	17E	55	168	Osteoblastik OS
7	26E	65	175	OS
8	25K	53	162	Fibroblastik OS
9	20K	60	185	Kondroblastik OS
10	18K	60	157	Pleomorfik OS
11	14E	64	168	Pleomorfik OS
12	20E	58	190	OS
13	38E	72	168	OS
14	16E	41	105	OS
15	17K	49	168	Pleomorfik OS
16	16K	50	153	OS
17	17E	65	175	OS
18	18E	90	180	OS
19	26E	75	175	OS
20	35E	68	173	OS
21	16K	56	162	Kondroblastik OS
22	21E	68	168	OS
23	12E	40	140	OS
24	15K	57	165	Kondroblastik OS
25	23E	58	169	OS

si, MTX'den 24 saat sonra başlanıp MTX kan düzeylerine göre 3-6 saat ara ile 15-50 mg/m² olarak devam edildi. MTX düzeyi 0.1 µmol/lit olana dek 10-12 doz leucoverin uygulandı. Hastaların kemoterapi sonrası tümör nekroz oranları patolojik piyeslerde mikroskopik inceleme ile değerlendirildi. Kemik tümör dokusunda hiç canlı hücre görülmemesi %90'dan fazla nekroz, canlı hücre görülmesi ise %90'dan az nekroz olarak değerlendirildi. Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'nda, EMİT yöntemi ile plazmada MTX düzeyi ölçümü yapıldı. COBAS MIRA'da çalışılan bu yöntemde, en yüksek 600

µmol/lit, en az ise 0,01 µmol/lit MTX konsantrasyonu belirlenebilmektedir. Ayrıca, diğer MTX ölçüm yöntemlerinde var olan, radyoaktiflik ve gamma counter gerekliliği (örneğin; REA ve RIA yöntemleri), çalışma kitinin her gün için hazırlanması gerekliliği (örneğin; DHFR yöntemi), test süresinin daha uzun oluşu (örneğin REA, RIA yöntemi) gibi dezavantajlar EMİT için söz konusu değildir (2). Bu yöntemde; örnekteki MTX, Reagent B'nin içindeki G6-PDH enzimine bağlanmakta, aktif yeri bağlanmamış enzim, reagent A'nın içindeki okside NAD'yi NADH'a çevirmektedir. Antikora bağlanma ile enzim aktivitesi azalmakta ve örnekteki MTX konsantrasyonu enzim aktivitesi cinsinden elde edilmektedir. MTX tedavisinde normalin üst sınır değeri; 10 µmol/lit (24.saat), 1 µmol/lit (48.saat), 0,1 µmol/lit (72.saat)'dir (2,3).

Onkoloji Enstitüsü'nde tedavi görmekte olan hastaların, MTX intravenöz yol ile veriliyor ise özellikle aksi koldan, porttan uygulanıyor ise herhangi bir koldan kanları alındı. Leucoverin uygulanmaya başlanmışsa, yine aksi koldan kan alınarak ajanın düzeyi belirlendi. MTX uygulamasından sonraki 12., 24., 42., 48., ve 72. saatlerde, EDTA (Ethylenediamine tetraacetic acid)'lı tüplere alınan ve ışıktan korunan kanlar, hemen çalışılmıyorsa karanlıkta ve +4°C'de saklandı. Alınan örneklerin EMİT metodu ile COBAS MIRA transfer analyzer (Behring)'da MTX düzeylerine bakıldı. Bu saatlerde elde edilen sonuçların ortalamaları ve standart sapmaları hesaplandı, MTX düzeyleri ile nekroz oranları arasındaki ilişki ise Fisher'in chi-square testi ile değerlendirildi.

BULGULAR

6 saat süre ile 12 g/m² YDMTX uygulanan hastaların MTX düzeyleri değerlendirildi-

ğinde elde edilen sonuçlar; 12. saatte 314,28 \pm 138,47 μ mol/Lt, 24. saatte 68,52 \pm 51,32 μ mol/Lt, 42. saatte 10,25 \pm 8,62 μ mol/Lt, 48. saatte 5,81 \pm 9,49 μ mol/Lt ve 72. saatte 0,42 \pm 0,34 μ mol/Lt olarak bulunmuştur (Tablo 2). Elde ettiğimiz bu sonuçların nekroz oranı ile ilişkisini inceleyecek olursak; Tıbbi Onkolojide tedavi görmekte olan, metastatik olmayan 14 hastanın (1,2,3,6,8,9,10,12,15,16, 17,19,20,25 no'lu hastalar) MTX tedavisi sonrasında nekroz oranları; 7'sinde (1,6,9, 12,17,19,20 no'lu hastalar) (hastaların %53,85'i) (%90 nekroz, 6'sında (2,3,8,10,15, 16 no'lu hastalar) ise (hastaların %46,15'i) (%90 nekroz oranı tespit edilmiştir. Metastatik olmayan diğer hasta (25 no'lu) ise preopere olup, nekroz oranı tespitine uygun olmadığından sadece MTX düzeyi değerlendirildi. Pediatrik Onkoloji' de ise metastatik olmayan 2 hastadan (4,5 no'lu hastalar) 1'inde (4 no'lu hasta), (%50) (%90 nekroz, diğerinde (5 no'lu hasta) ise (%50) (%90 nekroz tesbit edilmiştir (Tablo 3).

Tablo 2. 12, 24, 42, 48 ve 72. saatlerdeki MTX düzeylerinin ortalamaları

saat	sonuç	SD
12. saat	314.28	\pm 138.47 μ mol/Lt
24. saat	68.52	\pm 51.32 μ mol/Lt
42. saat	10.25	\pm 8.62 μ mol/Lt
48. saat	5.81	\pm 9.49 μ mol/Lt
72. saat	0.42	\pm 0.34 μ mol/Lt

12.saatteki MTX düzeyi ortalamaları değerlendirildiğinde, nekroz oranı >%90 olan hastaların testlerinin 9/26 (%34,6)'sında sonuç \geq 600 μ mol/Lt iken, 17/26 (%65,38)'sında ise 210,32 μ mol/Lt dir. Nekroz oranı <%90 olan grupta ise testlerin 3/18 (%16,6)'inde sonuç \geq 600 μ mol/Lt iken, 15/18 (%83,3)'inde 223,1 μ mol/Lt olarak bulunmuştur. 24.saatteki MTX düzeyi ortalaması değerlendirildiğinde, nekroz oranı >%90 olan hastaların testlerinin 9/31 (%29,03)'inde sonuç 158,3

μ mol/Lt iken, 21/31(%67,74)'inde ise 22,49 μ mol/Lt dir. Nekroz oranı <%90 olan grupta ise testlerin 8/24 (%33,3)'ünde sonuç 139,5 (mol/Lt iken, 16/24 (%66,6)'inde 29,48 (mol/Lt olarak bulunmuştur (Tablo 4).

Nekroz oranı açısından değerlendirildiğinde ise; 12. saatte, MTX sonucu \geq 600 μ mol/Lt olan 9/12 (%75)' testte nekroz oranı >%90 iken, 3/12 (%25)' sinde nekroz oranı <%90' dir. Aynı saatte MTX sonucu < 600 μ mol/Lt olan 17/32 (%53,12) testte nekroz oranı >%90 iken, 15/32 (%46,87)'sinde nekroz oranı <%90 olarak tespit edilmiştir. 24. saatte ise, MTX sonucu (75 μ mol/Lt olan 9/17 (%52,94) testte nekroz oranı >%90 iken, 8/17 (%47,06)'inde nekroz oranı <%90'dır. Aynı saatte MTX sonucu < 75 μ mol/Lt olan 22/38 (%68,75) testte nekroz oranı >%90 iken, 16/38 (%42,1)'inde nekroz oranı <%90 olarak belirlenmiştir. Bu sonuçların nekroz oranı ile ilişkisi, Fisher' in chi-square testi ile istatistiksel olarak değerlendirildiğinde 12.saatte; p=0,30 %95 (Ci=0,60-11,62), 24.saatte; p=0,77 %95 (Ci=0,259-2,584) olarak bulunmuş ve anlamlılık görülmemiştir (Tablo 4).

TARTIŞMA

OS, adolosan ve genç erişkinlerde en sık görülen kemik tümördür. Cerrahi müdahaleye, YDMTX içeren kemoterapinin eklenmesi ile OS tedavisinde başarı grafiği yükselmektedir. Ancak, bu ajanın kullanılması ile oluşabilecek yan etkileri önlemek amacıyla kan düzeylerinin bilinmesi gerekmektedir.

OS tedavisi ve MTX uygulaması ile ilgili çeşitli çalışmalar mevcuttur. Treon ve arkadaşlarının bir çalışmasında, YDMTX'in özellikle ileri yaşlarda renal fonksiyonun azalmasına ve nefrotoksisiteye yol açabileceği belirtilmiş, MTX uygulanması durumunda leucoverinin rutin dozlarının MTX'i temizlemeye yeterli olmayabileceği açıklanmıştır. Bundan dolayı MTX düzeylerinin

Tablo 3. OS'lu hastaların farklı saatlerdeki MTX serum düzeyleri ortalamaları ve nekroz oranları

Hasta no	İnfüzyon Sayısı	12.saat (µmol/L)	24.saat (µmol/L)	42.saat (µmol/L)	48.saat (µmol/L)	72.saat (µmol/L)	Nekroz oranı
1	6	157.30	22.82		0.64	0.27	>%90
2	2	156.50	2.00		0.22		<%90
3	1	300	39		1.76	0.10	<%90
4	5		60.80	13.15	2.57	0.85	>%90
5	5		97.10	20.90	6.76	0.50	<%90
6	3	>600	187.60		34.50	1.40	>%90
7	4	390.20	49.75		0.41	0.71	Met.non
8	5	196.80	33.50	17.45		0.29	<%90
9	3	468	32.20		26	0.74	>%90
10	4	161	7.53	0.15	0.04		<%90
11	1		94		0.88	0.27	Met.
12	3	267	24			0.27	>%90
13	3	475	154.60		0.70	0.26	Met.non
14	2		148	16.70		0.02	Met.non
15	6	250.20	104.9		0.37	0.26	<%90
16	4	403	136.20		0.50	0.30	<%90
17	6	312.60	57.03		11.07	0.55	>%90
18	3	611	53.30		15.60	0.36	Met.non
19	4	476	84		0.41	0.05	>%90
20	4	340.3	48.3		0.85	0.28	>%90
21	5		129.5	18.60	18.10	1.05	Met.
22	2	234	15	0.60		0.19	Met.non
23	3		67.30		3.91	0.49	Met.
24	6		45.50	4.80	0.39	0.18	Met.
25	2	144	13.5		0.35		Preop

Met: Metastatik, Met.non: Metastatik operasyon yapılmadı, Preop: Preopere

monitörize edilmesinin önemi vurgulanmıştır (7).

Meyer ve arkadaşları, insan OS ksenograflarında YDMTX ve leucoverin kurtarma tedavisi yapılmamış, düşük doz MTX uygulamalarını karşılaştırmışlar ve sitotoksitenin benzer olduğunu tespit etmişlerdir. Leucoverin kurtarma tedavisinin, özellikle YDMTX uygulaması sırasında mutlaka rutin olarak yapılması gerektiğini belirtmişlerdir (4). Bizim çalışmamızda ise; hastalarımıza, kurtarma tedavisi olarak MTX başlangıcından itibaren 24. saatte leucoverin uygulanmaya başlanmıştır. 50 -100 mg/m² olmak üzere

uygulanan leucoverin kurtarma tedavisi, MTX'den 24 saat sonra başlanıp, MTX kan düzeylerine göre 3-6 saat ara ile, 15-50 mg/m² olarak devam edilmiş ve MTX düzeyi 0.1 µmol/lit olana dek 10-12 doz uygulanmıştır.

Woods ve arkadaşları YDMTX'in sağkalım avantajı vermemekle beraber baş ve boyun kanserinde doz-cevap ilişkisi açısından 50 (düşük doz), 500 (orta doz) ve 5000 mg/m² (yüksek doz) MTX uygulandığında, YDMTX uygulanan tüm tedavilerde çok daha yüksek bir histolojik cevap (%90) gördüklerini belirtmişlerdir. Histolojik cevap

Tablo 4. 12 ve 24. saatlerde MTX düzeyleri ile nekroz arasındaki ilişki

12. Saat	>%90	<%90	Toplam
≥ 600 µmol/lit	n = 9	n = 3	n = 12
< 600 µmol/lit	n = 17	n = 15	n = 32
Toplam	n = 26	n = 18	n = 44

Fisher'in chi-square testine göre p= 0.30 CI= %95=0.60-11.62

24. Saat	>%90	<%90	Toplam
≥ 75 µmol/lit	n = 9	n = 8	n = 17
< 75 µmol/lit	n = 22	n = 16	n = 38
Toplam	n = 31	n = 24	n = 55

Fisher'in chi-square testine göre p= 0.77 CI= %95=0.259-2.584

orta dozda %27.3, düşük dozda ise %35.3 olarak bulunmuştur. Ancak iyi bir histolojik cevaba rağmen, yan etkilerden kaynaklanan yüksek ölüm oranlarından dolayı hastaların %55' inde YDMTX tedavisinden vazgeçilmiştir (7).

Provisör ve arkadaşları ise OS tedavisinde YDMTX uygulamasının iyi histolojik cevap alınması ile bağlantılı olduğunu belirtmişlerdir (5). Yapılan diğer bir araştırmada, hastalar arasındaki ilaç eliminasyonundaki değişiklikler tartışılmış ve hastaların sistemik durumlarından dolayı MTX konsantrasyonunun geniş bir aralığa sahip olduğu belirtilmiştir. ALL'li hastalarda MTX konsantrasyonunun ≥16 µmol/lit olduğu taktirde, ≤16 µmol/lit'e kıyasla remisyonda kalma şansının arttığını bildirmişlerdir (7).

Bacci ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da, ekstremitelerin OS'unda kemoterapi ile başlatılan nekroz ve prognoz arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Bu çalışma sonunda, lokalize hastalıklı kişilerde nekrozu etkileyen en önemli faktörlerin, histotip ve MTX serum konsantrasyonları olduğu belirlenmiştir. 6.saatte MTX serum seviyeleri ≥700 µmol/lit olanların %28.8'inde, MTX serum seviyeleri düşük olanların ise %9.9'unda tam remisyona görülmüştür (1). Bizim yaptığımız

çalışmada da yüksek MTX seviyelerini saptadığımız 12. ve 24. saatler değerlendirilmeye alınmıştır. Bu sonuçlar Fisher'in chi-square testi ile istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; 12.saatte; p=0.30 %95 (Ci=0.60-11.62), 24. saatte; p=0.77 %95 (Ci=0.259-2.584) olarak bulunmuş ve anlamlılık görülmemiştir (Tablo 4).

Luyckx ve arkadaşları ise YDMTX uyguladıkları hastalarında infüzyonun başlangıcından 24 saat sonra MTX serum konsantrasyonlarını 2.4-19 µmol

arasında bulduklarını bildirmiş ve 24.saatte 5-10 µmol/lit, 48 saatte 0.5-1 µmol/lit, 72. saatte 0.1 µmol/lit'den fazla MTX konsantrasyonlarının toksisite riski taşıdığını belirtmişlerdir (3). Biz de, çalışmamızda yer alan 25 hastanın sonuçlarının ortalaması; 12.saatte 314,28 ± 138,47 µmol/lit, 24.saatte 68,52 ± 51,32 µmol/lit, 42.saatte 10,25 ± 8,62 µmol/lit, 48.saatte 5.81 ± 9.49 µmol/lit ve 72.saatte 0.42 ± 0.34 µmol/lit olarak bulduk ve çalışmamızda yer alan hiç bir hastada YDMTX'den kaynaklanan bir toksisite gelişmediğini tespit ettik. Aynı grup araştırmacı, serum MTX konsantrasyonu ve klinik cevap arasında basit bir ilişki olasılığının görülmediğini belirtmişlerdir. Biz de elde ettiğimiz sonuçların klinik cevaba katkılarını görmek için, hastaların MTX tedavisi sonrasında nekroz oranlarını değerlendirdiğimizde; metastatik olmayan Tıbbi Onkoloji hastalarının 7'sinde (%53.85) >%90 nekroz, 6'sında (%46,15) ise (%90 nekroz, Pediatrik Onkoloji hastalarının ise 1'inde (%50) >%90 nekroz, 1'inde (%50) <%90 nekroz tespit edilmiştir. Bu oranların tedavi açısından MTX'in olumlu etkisinin bir göstergesi olup olmadığını istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı için söyleyememekteyiz. Yapılan araştırmalarda da, çoklu ilaç tedavisinin bir aşaması olarak uygulanan MTX'in, OS için 2 yıllık relaps oranını %83'den %34'e indirdiği tespit edilmiştir (7). Bizim

çalışma grubumuzdaki hastaların şu anki durumları incelendiğinde metastatik olanların tedavilerinin devam ettiği, nonmetastatiklerin ise sağlıklı ve kontrol altında oldukları tespit edilmiştir.

Sonuç olarak, yaptığımız bu çalışmada OS tedavisinde önemli yer tutan MTX'in monitörize edilmesinin önemi vurgulanmış ve farklı saatlerdeki MTX plazma düzeyi sonuçları değerlendirilmiştir. Nekroz oranı açısından değerlendirildiğinde ise bir anlamlılık bulunmamıştır. Çalışma daha uzun sürede ve daha geniş bir grupta yinelendiği takdirde, daha anlamlı sonuçlara ulaşabileceğimizi düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Bacci G, Ferrari S, Delepine N, Pertoni F, Picci P, Mercuri M, Baccini P, Brach del Prever A, Tienghi A, Comandone A, Campanacci M: Predictive Factors of histologic

response to primary chemotherapy in osteosarcoma of the extremity: Study of 272 patient preoperatively treated with high-dose methotrexate doxorubicin, and cisplatin. *J Clin Oncol*, 16:658 (1998).

2. Crom WR, Taylor RH, Pratt CB: Methotrexate Therapeutic use and serum concentration monitoring Syva Company 1990 Revised August 1992.
3. Luyckx M, Cazin JL, Brunet C, Gosselin P, Demaille MC: Clinical pharmacokinetics of 6-hours infusion of high-dose methotrexate. Preliminary trial of monitoring high infusion doses. *Eur J Clin Pharmacol*, 28:457 (1985).
4. Meyer WH, Loftin SK, Houghton JA, Houghton PJ: Accumulation, intracellular metabolism, and antitumor activity of high- and low-dose methotrexate in human osteosarcoma xenografts. *Cancer Commun*, 2(6):219, (1990).
5. Provisor A.J, Ettinger LJ, Nacheman JB, Krailo MD, Makley JT, Yunis EJ, Huvos AG, Betcher DL, Baum ES, Kisker CT, Miser RS: Treatment of nonmetastatic Krailo-osteosarcoma of extremity with preoperative and postoperative chemotherapy: A report from the children's cancer group. *J Clin Oncol*, 15:76, (1997).
6. Relling MV, Fairclough D, Ayers D, Crom WR, Rodman JH, Pui CH, Evans WE: Patients characteristics associated with high-risk methotrexate concentrations and toxicity *J Clin Oncol*, Aug;12(8):1667 (1994).
7. Treon SP, Chabner BA: Concepts in use of high-dose methotrexate therapy. *Clinical Chemistry* 42:8(B) 1322, (1996).