

AKCİĞER KANSERLİ OLGULARDA KEMOTERAPİ SONRASI GELİŞEN HEMATOLOJİK KOMPLİKASYONLAR

Aydan ÇAKAN, Ahmet Emin ERBAYCU, Nimet AKSEL, Ayşe ÖZSÖZ

İzmir Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Hastanesi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kliniği, İZMİR

ÖZET

Kliniğimizde histopatolojik olarak akciğer kanseri tanısı alarak kemoterapi uygulanan olgularımızda gelişen hematolojik komplikasyonları araştırmayı amaçladık. Bu amaçla kliniğimizde histolojik olarak primer akciğer kanseri tanısı alarak kemoterapi başlanan ve tedavi sonrasındaki takiplerinde hematolojik komplikasyon gelişen olgular çalışmaya alındı. 1999-2002 yılları arasında kliniğimizde 1132 olgu histolojik olarak primer akciğer kanseri tanısı aldı. Bu olgulardan 237'sine (%20.9) kemoterapi uygulandı. Kemoterapi uygulanan olgulardan 48'inde (%20.2) hematolojik komplikasyon geliştiği saptandı. Bu olguların 45'i erkek(%93.7), 3'ü kadın (%6.2) olup yaş ortalaması 61.3±9.2 yıl olarak bulundu. Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen olguların yaş ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı(p=0.113). Anemi 37 olguda (%77), lökopeni 30 olguda (%62.5), trombositopeni 13 olguda (%27) saptandı. Grade 3-4 anemi 6 olguda (%12.5), lökopeni 8 olguda (%16.6), trombositopeni 4 olguda (%8.3) saptandı. Febril nötropeni 2 (%4.2) olguda görüldü. 4 olgumuz alterne radyoterapi almaktaydı (Biri küratif diğerleri palyatif dozda). Ortalama komplikasyon gelişme süresi; anemi için 10.6±5.8 gün, lökopeni için 9.3±4.8 gün, trombositopeni için 7.3±3.9 gündü. Ortalama düzelleme süresi sırasıyla 7.4 ± 4.5, 5.8±4.1, 9.1±6 gündü. 8 olguda(%16.6) anemi, 2 olguda (%4.2) lökopeni düzellemeden olgular kendi istekleri ile hastaneden ayrıldılar. Kullanılan kemoterapi rejimlerinin anemi, lökopeni ve trombositopeni geliştirme potansiyelleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde aralarında anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Kemoterapi rejimleri konvansiyonel ve yeni ajanlar olarak gruplandırıldığında yeni ajanların kullanıldığı rejimlerde daha fazla komplikasyon geliştiği görüldü (p=0.019). Yeni ajanlar kendi aralarında kıyaslandığında komplikasyon gelişimi açısından fark anlamlı bulunmadı (p=0.611). Komplikasyon gelişimi ile siklus sayısı arasında lineer ilişki saptanmadı. Komplikasyonun ağırlık derecesi ile yaş, kullanılan rejim, siklus sayısı arasında ilişki saptanmadı(p<0.05). Gelişen komplikasyonlar nedeniyle 2 olguda (%4.2) kemoterapi sonlandırıldı. 5 olguda (%10.4) ilaç dozları azaltıldı. 6 (%12.5)olguda 2. kez komplikasyon gelişti. Komplikasyona bağlı ölüm görülmedi. Biz bu çalışma ile kemoterapi alan olguların her kür öncesi ve sonrası kemoterapi yanıtları kadar komplikasyonlar açısından da özenle takip edilmesinin önemini vurgulamak istedik.

Anahtar kelimeler: Akciğer kanseri, kemoterapi, komplikasyon

SUMMARY

Hematologic Complications Seen After Chemotherapy in Cases with Lung Cancer

We aimed to evaluate the hematologic complications which occur after chemotherapy (CT) in cases with lung cancer. The cases diagnosed as primary lung cancer and who developed hematologic complications following CT were included in the study. In our clinic between 1999 and 2002, 1132 cases were diagnosed histopathologically as lung cancer. CT was administered to 237 (20.9%)

Yazışma adresi: Aydan ÇAKAN, Mithatpaşa cad. No:739/1 Göztepe - İZMİR

Tel: (0232) 433 33 33/175 Fax: (0232) 458 72 62

Alındığı tarih: 22.09.2003, kabul tarihi: 20.01.2004

of them. Hematologic complications were seen in 48 (20.2%) of those who received CT. 45 (93.7%) of them were men and 3 (6.2%) of them were women, the average age was 61.3 ± 9.2 years. There was no significant difference between the ages of the complicated and non-complicated group ($p=0.113$). Hematologic complication was anemia in 37 (77%), leucopenia in 30 (62.5%) and thrombocytopenia in 4 (8.3%) cases. Febrile neutropenia was seen in two (4.2%) cases. Four cases were receiving – one curative, others palliative- alternate radiotherapy. Average period until complication occurrence was 10.6 ± 5.8 days in anemia, 9.3 ± 4.8 days in leucopenia and 7.3 ± 3.9 days in thrombocytopenia. Average period of improvement was 7.4 ± 4.5 , 5.8 ± 4.1 , and 9.1 ± 6 days, respectively. 8 (16.6%) cases with anemia and two (4.2%) cases with leukopenia left hospital with their free will before improvement. CT regimens were compared with respect of their potential of causing hematologic complications. No difference was discovered ($p>0.05$). It was seen that regimens combining new agents more often caused hematologic complications than the conventional agents ($p=0.019$). The comparison of the new agents did not reveal any difference for the frequency of complication ($p=0.611$). There was no linear relation between complication occurrence and number of CT cycles. The complication grade was not related to age, regimen and number of cycles ($p>0.05$). Chemotherapy was ended in two (4.2%) cases and the dosage was decreased in five (10.4%) because of complications. In six (12.5%) cases, hematologic complications repeated in the following cycles. We wish to underline that cases receiveing chemotherapy should be followed carefully before and after chemotherapy, not only for the response but also for hematologic complications.

Key words: Chemotherapy, complication, lung cancer

GİRİŞ

Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinin (KHDAK) yaklaşık %60'ı tanı anında ileri evrededir. Ne yazık ki ileri evre olgular en iyi çabalara rağmen nadiren kür şansı elde edebilmektedir. Bu olgularda sistemik kemoterapi tedavinin en önemli komponentini oluşturmaktadır⁽¹⁾. Günümüzde akciğer kanserlerinde tek ilaç ile tedavi başarısını değerlendiren araştırmalar bulunmakla beraber, standart tedavilerde genellikle ilaçlar kombine olarak kullanılmaktadır. Sinerjistik aktiviteleri ve tümör resistans olasılığını düşürmelerinden dolayı bugün için kombinasyon tedavileri tercih edilmektedir. Myelosupresyon kemoterapi ilaçlarının en sık nedenidir^(1,2,3,4,5).

Bu çalışmada histolojik olarak primer akciğer kanseri tanısı alarak kemoterapi uygulanan olgularda gelişen hematolojik komplikasyonların sıklığını ve buna etki edebilecek faktörleri araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya 1999-2002 yılları arasında kliniğimizde histopatolojik olarak primer akciğer kanseri tanısı alan,

evreleme tetkikleri tamamlanarak inoperabl kabul edilmiş veya medikal inoperabl olan ya da operasyonu kabul etmeyen, Karnofsky performans statusu 70 üzerinde, daha önce herhangi bir kemoterapi rejimi uygulanmamış, karaciğer ve böbrek fonksiyonları (serum kreatinin ≤ 1.5 mg/dL) normal sınırlarda, kemik iliği rezervi yeterli (lökosit değeri $>4.0 \times 10^9$ /L, trombosit sayısı $>100 \times 10^9$ /L, hemoglobin değeri > 11 gr/dL) olup kemoterapi programına alınan olgular dahil edildi.

Kemoterapide uygulanan ilaçlar; etoposid 70-100 mg/m²/gün (1,2,3. gün), cisplatin 75 mg/m²/gün (VC), ifosfamid 3 gr/m²/gün, mitomisin 6 mg/m²/gün, paklitaksel 200 mg/m²/gün, gemitabin 1250 mg/m²/gün (1ve 8.gün), carboplatin AUC 6 mm/ml-min /gün, dosetaksel 75 mg/m²/gün, vinorelbin 25 mg/m²/gün (1ve 8.gün) dozunda 3 haftalık aralarla uygulandı. Kullanılan rejimler; etoposid-cisplatin, paklitaksel-cisplatin/carboplatin, gemitabin-cisplatin/carboplatin, vinorelbin-cisplatin, ifosfamid-cisplatin-mitomisin, dosetaksel- cisplatin/ carboplatin' den oluşmaktaydı.

Her kemoterapi siklusu öncesi bakılan hemogram değerleri hematolojik toksisite değerlendirilmesi için kemoterapi sonrası 2-8-15. günlerde kontrol edildi ve

izlenen komplikasyonlar Dünya Sağlık Örgütü (WHO) toksisite kriterlerine göre derecelendirildi. Kemoterapiye bağlı toksisite gelişen olgularda bu duruma etki edebilecek yaş, ilaç rejimi, siklus sayısı gibi faktörler araştırıldı.

BULGULAR

Kliniğimizde 1999-2002 yılları arasında 1132 olgu histolojik olarak primer akciğer kanseri tanısı aldı. Bu olgulardan 237'sine (%20.9) kemoterapi uygulandı. Kemoterapi uygulanan olgulardan 48'inde (%20.2) hematolojik komplikasyon geliştiği saptandı. Bu olguların 45'i erkek(%97), 3'ü kadın (% 6.2) olup yaş ortalaması 61.3±9.2 yıl olarak bulundu (Tablo I).

Tablo I: Kemoterapi Uygulanan Olguların Özellikleri

Kemoterapi uygulanan olgular	Olgu sayısı %	Yaş ort	Std sapma	Median
Komplikasyon (+)	48 (20.2)	61.3*	±9.2	62.5
Komplikasyon (-)	189 (79.7)	58.5*	±9.9	60.0
Toplam	237 (100)	59.3*	±9.8	60.0

*p=0.113

Histolojik sınıflandırmaya göre olguların 41'i(%85) küçük hücreli dışı akciğer karsinomu (KHDAK), dördü indiferan karsinom (%8.3), üçü (%6.3) küçük hücreli akciğer karsinomu(KHAK) idi. [%64.5 Evre IIIb, %25 Evre IV, %10.4 Evre IIIa].

Hematolojik komplikasyon görülen 48 olgunun %77'sinde anemi, % 62.5'inde lökopeni, %27'sinde trombositopeni saptandı.(Tablo II)

Hematolojik komplikasyonların ortaya çıkma ve

Tablo II: Hematolojik Komplikasyonların Ağırlık Dereceleri

Komplikasyon	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Toplam
	Olgu (%)	Olgu (%)	Olgu (%)	Olgu (%)	Olgu (%)
Anemi	15 (31.2)	16 (33.3)	6 (12.5)	-	37 (77)
Lökopeni	8 (16.7)	14 (29.2)	6 (12.5)	2 (4.2)	30 (62.5)
Trombositopeni	4 (8.3)	5 (10.4)	2 (4.2)	2 (4.2)	13 (27)

düzelme süreleri Tablo III'de özetlendi.

Tablo III: Hematolojik Komplikasyonların Ortaya Çıkma ve Düzeltme Süreleri

Komplikasyon	Ortaya çıkma süresi (ort)	Düzelme süresi (ort)
Anemi	10.6±5.8 gün	7.4±4.5 gün
Lökopeni	9.36±4.8 gün	5.8±4.1 gün
Trombositopeni	7.3±3.9 gün	9.1 ±6 gün

Komplikasyon gelişimi ile yapılan kemoterapi siklus sayısı arasında lineer bir ilişki görülmedi (Tablo IV). Anemi, lökopeni ve trombositopeni ağırlık derecesi ile siklus sayısı arasında Kendall's tau-c korelasyonuna göre anlamlı ilişki bulunmadı(p=0.87,p=0.91, p=0.94).

Tablo IV: Anemi, Lökopeni ve Trombositopeni Görülme Oranlarının Siklusa Dağılımı

Siklus Sayısı	Anemi n (%)	Lökopeni n (%)	Trombositopeni n (%)
1	9 (24.3)	6 (20)	4 (30.8)
2	5 (13.5)	4 (13.3)	3 (23.1)
3	6 (16.2)	8 (26.7)	2 (15.4)
4	7 (18.9)	6 (20)	1 (7.7)
5	3 (8.1)	1 (3,3)	1 (7.7)
6	7 (18.9)	5 (16.7)	2 (15.5)
Total	37 (100)	30 (100)	13 (100)

Anemi, lökopeni ve trombositopeni görülme oranlarının yaş ile ilişkisi değerlendirildiğinde (T-Test ile) yaş ile komplikasyon gelişimi arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı(Tablo V).

Tablo V: Komplikasyon Yaş İlişkisi

	Olgu no	Yaş ort	Std sapma	p değeri
Anemi				
Var	37	60.8	±8.9	0.49
Yok	11	63	±10.4	
Toplam	48	61.3	±9.2	
Lökopeni				
Var	30	60.9	±8.9	0.65
Yok	18	62.1	±10	
Toplam	48	61.3	±9.2	
Trombositopeni				
Var	13	59.6	±8.9	0.42
Yok	35	6	±9.4	
Toplam	48	61.3	±9.2	

Oneway Varyans analizlerinde komplikasyonun ağırlık derecesi ile (Grade) yaş arasında da korelasyon saptanmadı ($p=0.42$, $p=0.86$, $p=0.81$). Komplikasyon gelişme oranının kullanılan rejimlere dağılımı Tablo VI'da gösterildi

Tablo VI: Komplikasyon Gelişme Oranlarının Kullanılan Rejimlere Dağılımı

Uygulanan kemoterapi rejimi	KT uygulanan Komplikasyon			
	Olgu sayısı n	gelişmeyen olgu (%)	gelişen olgu (%)	Komplikasyon gelişen olgular içinde bu rejimin oranı %
Gemsitabin + Cisplatin	12	7 (58.3)	5 (41.7)	10.4
Gemsitabin + Carboplatin	6	4 (66.7)	2 (33.3)	4.2
Etoposid + Cisplatin	133	118 (88.7)	15 (11.3)	31.3
MIC*	33	21 (63.6)	12 (36.4)	25
Paklitaksel + Cisplatin	9	7 (77.8)	2 (22.2)	4.2
Paklitaksel + Carboplatin	20	16 (80)	4 (20)	8.3
Docetaksel + Cisplatin	11	8 (72.7)	3 (27.3)	6.3
Docetaksel + Carboplatin	12	8 (66.7)	4 (33.3)	8.3
Vinorelbin + Cisplatin	1		1	-
Toplam	237	189 (79.7)	48 (20.2)	100

*MIC=Mitomycin+İfsofamid+Cisplatin

Her rejim için her bir komplikasyonun (anemi, lökopeni, trombositopeni) görülme oranları ayrı ayrı değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo VII).

Tablo VII: Kullanılan Rejimlerdeki Komplikasyon Görülme Oranlarının Dağılımı

Uygulanan rejim	Olgu no	Anemi n (%)	Lökopeni n (%)	Trombositopeni n (%)
Gemsitabin + Cisplatin	12	4 (33.3)	3 (25)	2 (16.7)
Gemsitabin + Carboplatin	6	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)
Etoposid + Cisplatin	133	13 (9.8)	9 (6.8)	4 (3)
MIC	33	8 (24.2)	8 (24.2)	3 (9)
Paklitaksel + Cisplatin	9	2 (22.2)	1 (11.1)	1 (11.1)
Paklitaksel + Carboplatin	20	2 (10)	3 (15)	1 (5)
Docetaksel + Cisplatin	11	3 (27.2)	-	-
Docetaksel + Carboplatin	12	2 (16.7)	3 (25)	1 (8.3)
Vinorelbin + Cisplatin	1	1	1	-
Toplam	237	37 (15.6)	30 (12.6)	13 (5.5)
p değeri (Chi-Square test)		0.51	0.47	0.93

Komplikasyon ağırlık dereceleri bakımından uygulanan rejimler arası fark saptanmadı ($p=0.66$, $p=0.68$, $p=0.46$) (Tablo VIII)

Kullanılan kemoterapi rejimleri konvansiyonel ve yeni ajanlar olarak iki gruba ayrıldığında yeni ajanlarla genel komplikasyon görülme oranı daha yüksek bulundu ($p<0.05$)

Konvansiyonel ve yeni rejimler arasında anemi, lökopeni ve trombositopeni görülme oranları (Tablo X) ve komplikasyon ağırlık derecesi bakımından fark ayrı ayrı değerlendirildiğinde; istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.35$, $p=0.32$, $p=0.98$)

Yeni ajanlar komplikasyon görülme oranları bakımından

Tablo VIII: Grade 3-4 Komplikasyon Görülme Oranlarının Kullanılan Rejimlere Dağılımı

Uygulanan rejim	Olgu no	Anemi n (%)		Lökopeni n (%)		Trombositopeni n (%)	
		Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
Gemsitabin + Cisplatin	12	-	-	2 (16.6)	-	-	-
Gemsitabin + Carboplatin	6	-	-	-	-	-	1 (16.6)
Etoposid + Cisplatin	133	2 (1.5)	-	1 (0.75)	1 (0.75)	-	1 (0.75)
MIC	33	3 (9.1)	-	1 (3)	-	1 (3)	-
Paklitaksel + Cisplatin	9	1 (11.1)	-	-	-	-	-
Paklitaksel +Carboplatin	20	-	-	1 (5)	-	-	-
Docetaksel +Cisplatin	11	-	-	-	-	-	-
Docetaksel +Carboplatin	12	-	-	1 (8.33)	-	1 (8.33)	-
Vinorelbin +Cisplatin	1	-	-	-	1	-	-
Toplam	237	6 (2.5)	-	6 (2.53)	2 (0.84)	2 (0.84)	2 (0.84)

Tablo IX: Yeni ve Konvansiyonel Rejimlerin Komplikasyon Oranlarının Karşılaştırılması

Kemoterapi rejimi	Olgu no	Komplikasyon gelişmeyen olgu n (%)	Komplikasyon gelişme oranı olgu n (%)	Komplikasyon gelişen olgular içinde bu rejimin oranı%
Yeni ajanlar + Cisplatin veya Carboplatin	71	50 (70.4)	21 (29.6)	43.8
MIC+EC*	166	139 (83.7)	27 (16.3)	56.3
Toplam	237	189 (79.7)	48 (20.3)	100

* MIC: Mitomycin + ifosfamid + cisplatin, EC: Etoposid + Cisplatin

Tablo X: Eski ve Yeni Ajanların Kullandığı Rejimlerde Komplikasyonların Görülme Oranlarının Dağılımı

Kemoterapi rejimi	Olgu no	Anemi Olgu n (%)	Lökopeni Olgu n (%)	Trombositopeni Olgu n (%)
Yeni ajanlar + Cisplatin/ Carboplatin	71	16 (22.5)	13 (18.3)	6 (8.4)
MIC+EC*	166	21 (12.6)	17 (10.2)	7 (4.2)
Toplam	237	37 (15.6)	30 (12.6)	13 (5.5)
p değeri (Chi-Square test)		0.89	0.94	0.83

* MIC: Mitomycin + ifosfamid + cisplatin, EC: Etoposid + Cisplatin

Tablo XI: Yeni Ajanların Kullandığı Rejimlerin Komplikasyon Gelişme Oranlarının Karşılaştırılması

Uygulanan Kemoterapi rejimi	KT uygulanan olgu sayısı	Komplikasyon gelişmeyen olgu n (%)	Komplikasyon gelişme oranı olgu n (%)	Yeni rejimlere bağlı komplikasyon gelişen olgular içinde bu rejimin oranı
Gemsitabin + Cisplatin	12	7 (58.3)	5 (41.7)	23.8
Gemsitabin + Carboplatin	6	4 (66)	2 (33.3)	9.5
Paklitaksel + Cisplatin	9	7 (77.8)	2 (22.2)	9.5
Paklitaksel + Carboplatin	20	16 (80)	4 (20)	19
Docetaksel +Cisplatin	11	8 (72.7)	3 (27.3)	14.3
Docetaksel +Carboplatin	12	8 (66.7)	4 (33.3)	19
Vinorelbin +Cisplatin	1	1	1	-
Toplam	71	50	21	100

kendi aralarında karşılaştırıldıklarında fark istatistiksel anlamlılıkta bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo XI) Komplikasyon gelişen 48 olgudan ikisinde (%4.2) febril nötropeni görüldü. Toksikiteye bağlı ölüm görülmedi. Dört olgumuz alterne radyoterapi almaktaydı (Biri küratif, diğerleri palyatif dozda), radikal radyoterapi alan olgumuz da (cisplatin/etoposid) grade 3 lökopeni ve grade 4 trombositopeni gelişti. Palyatif radyoterapi alan iki olgumuzda (Taksan grubu) da grade 3 komplikasyonlar izlendi. Gelişen komplikasyonlar nedeniyle 48 olgudan ikisinde (%4.2) kemoterapi sonlandırıldı, beş olguda (%10.4) ilaç dozları azaltıldı.

TARTIŞMA

Kemoterapiye bağlı olarak gelişen hemotolojik komplikasyonlar lökopeni, trombositopeni ve anemidir. İnfeksiyona predispozisyon yaratarak febril ataklara neden olabilen nötropeni komplikasyonlar arasında ayrı bir önem arzeder. Lökopeni genellikle nötropeniye bağlıdır ve trombositopeniye oranla daha sık görülmektedir. Lökopeni akut ve febril ataklarla birlikte olduğunda sepsis ve ölüme neden olabilirken, trombositopeni hayati tehdit eden kanamalar ile karşımıza çıkabilmektedir. Nötropenik ateş yaygın, fatal infeksiyonlar nadirdir. Tedavi edilen hastaların %30'unda febril ataklar olabilirken fatal infeksiyon oranı % 7'dir. Akut nötropeni gelişen olgularda infeksiyon riski daha yüksektir⁽¹⁾. Erken veya geç dönemde görülebilen bu iki önemli komplikasyon açısından kemoterapi alan hastaların dikkatli izlemi gerekmektedir.

Çalışmamızda hayati tehdit eden kanama, septik şok ve komplikasyonlara bağlı ölüm görülmedi. Trombositopeni görülme oranı anemi ve lökopeniye oranla daha düşüktü. Grade 3-4 lökopeni görülme oranı diğerlerine göre daha yüksek bulundu. Her üç komplikasyon en sık 10. günde izlendi. Gelişen komplikasyonlar nedeniyle iki olguda kemoterapi sonlandırıldı. Beş olguda ilaç dozları azaltıldı. Altı olguda 2.kez komplikasyon gelişti.

Kemoterapi sonrası febril nötropeni farklı rejimlere bağlı olarak %0-26 arasında değişen oranlarda

görülebilmektedir^(9,10,13,18,28). Çalışmamızda bu oran %4.2 olarak bulundu. Ciddi nötropeni ile birlikte febril atak saptadığımız bu iki olgumuzdan biri vepesid/sisplatin diğeri docetaksel / carboplatin rejimini almaktaydı, febril atak olguların birinde 7, diğerinde 10. günde gelişti.

Tablo XI: Literatürde Hematolojik Toksikite Görülme Oranları
Kemoterapi rejimi^{lit} WHO Grade 3-4

	Anemi %	Lökopeni %	Trombositopeni %
Gemcitabin+Cisplatin ⁶⁻¹⁵	3.1-30	23-62	3.1-65
Çalışmamızda	0	16.6	0
Gemcitabin+Carboplatin ^{8,16}	6	9-32	14-56
Çalışmamızda	0	0	16.6
Etoposid+Cisplatin ^{12,17-19}	16	37-77	6-22
Çalışmamızda	1.5	1.5	0.75
MIC ^{15,20-22}	4	2-10	2-28
Çalışmamızda	9.1	3	3
Paklitaksel+Cisplatin ^{13,23-24}	13	50-53	2-5
Çalışmamızda	11	0	0
Paklitaksel+Carboplatin ^{11,13}	6-10	50-64	8-10
Çalışmamızda	0	5	0
Docetaksel+Cisplatin ^{13,25-27}	16-18.5	33-69	3-6.2
Çalışmamızda	0	0	0
Docetaksel+Carboplatin ²⁸⁻³⁰	5	15-73	
Çalışmamızda	0	8.33	8.33

Myelosupresif etki akciğer kanseri tedavisinde kullandığımız kemoterapötik ilaçların hemen hepsinde mevcuttur. İfosfamid'in myelosupresif etkisi siklofosfamid'e göre daha azdır. Mitomisin'in myelosüpresyon derecesi ve süresi total kümülatif dozuna bağlıdır ve her üç kan hücresine toksik etki göstermekte ve myelosüpresyon genellikle 3-8 hafta sürmektedir⁽³¹⁾. Bizim tüm ilaç rejimleri içinde komplikasyon düzelme süremiz 7-10 gün arasındaydı, hiçbir ilaca bağlı olarak bu kadar uzun süreli yan etkiye rastlamadık. Etoposid'in nötropenik etkisi trombositopeniye göre daha ön plandadır. Etki reversibldir ve kümülatif değildir. Önceden kemoterapi ve kemiğe radyoterapi

alanlarda toksisite daha ağır seyredilmektedir⁽³²⁾. Çalışmamızda etoposid'in cisplatinle olan kombinasyonunda Grade 3-4 lökopeni görülme oranı trombositopeniye göre daha yüksek bulundu.

Sisplatin'in myelosüpresif etkisinin karboplatine göre daha az olduğu bilinmektedir. Karboplatinin trombositler üzerine toksik etkisinin diğer kan hücrelerine göre daha fazla olduğu ve trombositopeni düzelme süresinin uzun olduğu (21-28gün), bu toksik etkinin doz ile ilişkisi, yaşlı, düşük performanslı, daha önceden kemoterapi almış hastalarda daha sık görüldüğü bildirilmektedir^(33,34). Çalışmamızda sisplatinli rejimler ile kıyaslandığında dosetaksel ve gemsitabin'in karboplatinle kombinasyonlarında bu fark dikkatimizi çekti ($p>0.05$), ancak düzelme süresi bu kadar uzun bulunmadı.

Gemsitabin'in doz-veriliş şeması ile komplikasyon ilişkisi tam açıklık kazanmamıştır. Bir araştırmada 21 günlük aralarla 1 ve 8. günlerde yapılması ile 1,8,15. günlerde ve 28 günlük aralarla yapılmasının nötropeni açısından anlamlı fark yaratmadığı ancak trombositopeninin 28 günlük siklularda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek görüldüğü saptanmış ve 3 hafta ara ile yapılan programın hasta uyumu açısından tercih edildiği belirtilmiştir⁽⁶⁾. Literatürde gemsitabin-cisplatin/carboplatin toksisite oranlarının geniş bir aralıkta dağıldığı ve gemsitabinin genellikle 1,8,15. günlerde uygulandığı görülmektedir⁽⁶⁻¹⁶⁾. Çalışmamızda gemsitabin ile grade 3-4 toksisite oranları önceki çalışmalara göre daha düşük bulundu. Bizim 1,8,15. günlerde uyguladığımız hasta grubumuz yoktu, bu nedenle bir karşılaştırma yapamadık. Yapılan araştırmalarda paklitaksel'in myelosüpresif etkisi ne doz ne de plazma AUC ile ilişkili bulunmamıştır^(35,36). Trombosit ve eritrositlerden çok nötrofiller üzerine toksik etkisi daha sık bildirilmektedir. Bu etki nonkümülatiftir. Uzun infüzyon şemalarında daha ciddi nötropeniler görülmektedir^(37,38,39). Kliniğimizde 3 saatlik infüzyonlar kullanılmaktadır. Komplikasyon oranlarının özellikle lökopeni oranlarının literatürde çalışmamıza göre daha yüksek olduğu görülmüştür^(11,13,23,24).

Paklitaksel'in sisplatin'le olan kombinasyonlarının karboplatin'e göre daha toksik olduğunu belirten

çalışmalara rastlanmaktadır⁽⁴⁰⁻⁴¹⁻⁴²⁾, ayrıca paklitaksel-sisplatin kombinasyonu verilirken ilk önce sisplatin arkasından paklitaksel verilmesinin paklitaksel klirensini azaltarak daha fazla nötropeniye neden olduğu belirtilmektedir⁽⁴³⁾. Kliniğimizdeki tedavi protokolünde ilk önce paklitaksel ardından sisplatin yapılmaktadır. Biz paklitaksel'in sisplatin ile kombinasyonunda anemi ve trombositopeni gelişme oranını daha yüksek saptadık, ancak lökopeni görülme oranı karboplatin ile beraber kullanıldığında daha yüksek bulundu ($p>0.05$).

Dosetaksel'in ana toksisitesi nötropenidir. Nötropeni ciddiyeti tedavi şemaları ile ilgili değil gibi gözükmemektedir, ancak uzamış infüzyon programları ile ilgili kısıtlı deneyimler vardır. Trombosit ve eritrositler üzerindeki toksik etki daha azdır^(37,44,45). Dosetaksel'in karboplatin ile kombinasyonlarında lökopeni toksisitesi karboplatin dozu ile ilişkili bulunurken trombositopeninin doz artışı ile direkt ilişkisi gözlenmemiştir⁽⁴⁶⁾. Biz dosetaksel'in carboplatin ile olan kombinasyonlarında cisplatin'le olan kombinasyonuna göre daha yüksek oranda nötropeni ve trombositopeni gözlemledik ($p>0.05$). Ancak taksan gruplarına bağlı grade 3-4 komplikasyon oranları çalışmamızda genel olarak düşük bulundu. İleri evre akciğer kanserli kemoterapi alan olgu sayımız gün geçtikçe artmaktadır. Bu çalışma da son zamanlarda daha sık kullanmaya başladığımız yeni ajanlarla (dosetaksel, gemsitabin ve paklitaksel) genel komplikasyon oranımızın yıllardır kullandığımız konvansiyonel rejimlere (etoposid, ifosfamid, mitomisin) göre daha yüksek olduğunu saptadık. Anemi, lökopeni ve trombositopeni komplikasyonları ayrı ayrı değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel fark saptamadık. Daha önce yapılan araştırmalara göre komplikasyon oranlarımız genel olarak düşüktü. Bununla ilgili tam bir yorum yapabilmek için yeni ajanları kullandığımız olgu sayımızın artması gerektiğini düşünmekteyiz. Yeni ajanların daha uzun süre kullanımından sonra belki bu konuda daha sağlıklı yorum yapabiliriz. Biz bu çalışma ile kemoterapi alan olguların her kür öncesi ve sonrası kemoterapi yanıtları kadar komplikasyonlar açısından da özenle takip edilmesinin önemini vurgulamak istedik.

KAYNAKLAR

1. Treat J. Treatment of nonsmall cell lung cancer chemotherapy. In Fishman A P, ed. Fishman's Pulmonary disease and disorders. NewYork. Mc Graw Hill;1998:1797-1804.
2. Manegold C, Drings P, von Pawel J, ve ark. A randomized study of gemcitabine monotherapy versus etoposide/cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1997;24(3 Suppl 8):S8-13-S8-17.
3. Bunn PA Jr. Defining the role of paclitaxel in lung cancer: summary of recent studies and implications for future directions. *Semin Oncol* 1997;24(4 Suppl 12):153-162.
4. Bonomi P. Eastern Cooperative Oncology Group experience with chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Chest* 1998;113:13-16.
5. Perng RP, Shih JF, Chen YM. Phase II study of single agent docetaxel chemotherapy for non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2000;30:429-434.
6. Soto Para H, Cavina R, Latteri F, ve ark. Three-week versus four-week schedule of cisplatin and gemcitabine: results of a randomized phase II study. *Ann Oncol* 2002;13:1080-1086.
7. Jassem J, Krzakowski K, Ramlau R, ve ark. A phase II study of gemcitabine plus cisplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer: clinical outcomes and quality of life. *Lung Cancer* 2002;35:73-79.
8. Petr Zatloukal, L.Novaka, Lubomir Petruzelka, ve ark. Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin in patients with stage IIIB and IV non-small cell lung cancer: final results of Czech Lung Cancer Cooperative Group phase III randomized trial. *ASCO 2002*.Abstract
9. Chen SC, Lin MC, Chang JW, ve ark. Phase II study of regimen of gemcitabine and cisplatin in advanced nonsmall cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2000;30:494-498.
10. N.Van Zandwijk, Smit E F, Kramer G W P, ve ark. Gemcitabine and cisplatin as induction regimen for patients with biopsy proven stage IIIA N2 non-small cell lung cancer: A phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer lung Cancer Cooperative Group. *Clinical Oncol* 2000;18:2658-2664.
11. Scagliotti G V, De Marinis F, Rinaldi M, ve ark. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:4285-4291.
12. Cardenal F, Lopez Cabrerizo MP, Anton A, ve ark. Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:12-18.
13. Schiller JH, Harrington D, Sadler A, ve ark. A randomized phase II trial of four chemotherapy regimens in advanced non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:1a. Abstract
14. Sandler A B, Nemunatis J, Denham C, ve ark. Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:122-130.
15. Crino L, Scagliotti G V, Ricci S, ve ark. Gemcitabine and cisplatin versus mitomycin, ifosfomide, and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer: A randomized phase III study of the Italian lung cancer Project. *J Clin Oncol* 1999;17:3522-3530.
16. Masotti A, Zannini G, Gentile A, ve ark. Activity of gemcitabine and carboplatin in advanced non-small cell lung cancer: a phase II trial. *Lung Cancer* 2002;36:99-103.
17. Hainsworth JD, Levitan N, Wampler GL, ve ark. Phase II randomized study of cisplatin plus etoposide phosphate or etoposide in the treatment of small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1995 13:1436-1442.
18. Lawrence H Einhorn, Loehrer Patrick J. Hoosier oncology group studies in extensive and recurrent small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1995;22:28-31.
19. Kosmidis P A, Samantass E, Fountzilias G, ve ark. Cisplatin/etoposide versus carboplatin/etoposide chemotherapy and irradiation in small cell lung cancer: a randomized phase II study. *Semin Oncol* 1994;21:23-30.
20. Ardizzoni A, Addamo G F, Baldini E, ve ark. Mitomycinifosfamide-cisplatinum (MIP) vs MIP-interferon vs cisplatinum-carboplatin in metastatic non small cell lung cancer: a FONICAP randomized phase II study. Italian lung cancer task force. *Br J Cancer* 1995;71:115-119.
21. Urban T, Bedin A, Baud M, ve ark. Efficacy and toxicity of mitomycin, ifosfomide, and cisplatin in patients with inoperable non small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1996;14:109-117.
22. Crino L, Corgna E, Porrozi S, ve ark. A better therapeutic profile for the combination of mitomycin-C, ifosfamide and cisplatin in advanced non small cell lung cancer: a useful dose-schedule modification. *Ann Oncol* 1997;8:709-711.
23. Sakai H, Yoneda S, Tamura T, ve ark. A phase II study of paclitaxel plus cisplatin for advanced non small cell lung cancer in Japanese patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2001;48: 499-503.
24. Von Pawel J, Wagner H, Niederle N, ve ark. Phase II study of paclitaxel and cisplatin in patients with non small cell lung

- cancer. *Semin Oncol* 1996;23(6 Supl 16):47-50.
25. Georgoulas V, Somonis G, Papadakis E, ve ark. Comparison of docetaxel/cisplatin to docetaxel/gemcitabine as first line treatment of advanced non small cell lung cancer: early results of arandomized trial. *Lung Cancer* 2001;34:47-51.
 26. Kuroki S, Iwanga K, Kato O, ve ark. Efficacy of docetaxel combined with cisplatin in non small cell lung cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 2003;30:371-375.
 27. Ho JC, Tan E H, Leong SS, ve ark. A multicenter phase II study of efficacy and safety of docetaxel plus cisplatin in Asian chemonave patients with metastatic or locally advaced non small cell lung cancer. *Respir Med* 2003;97:769-803.
 28. Millward M J, Boyner M J, Lehnert M, ve ark. Docetaxel and carboplatin is an active regimen in advaced non small cell lung cancer: a phase II study in Caucasion and Asian patients. *Ann Oncol* 2003;14:449-454.
 29. Giannakakis T, Kakolyris S, Theodoropoulos E, ve ark. A multicenter phase II study of docetaxel and carboplatin combination as front line treatment in advanced non small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2002;22:3743-3748.
 30. Zarogoulidis K, Kontakiotis T, Hatzia Apostolou P, ve ark. A phase II study of docetaxel and carboplatin in the treatment of nonsmall cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001;32:281-287.
 31. Teicher B A. Antitumor alkylating agents. In: Devita VT, Helman S, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 5 th ed. Philadelphia: JB Lipincott Company 1997:405-418.
 32. Stewart F C, Ratain M J. Topoisomerase interactive agents. In: Devita VT, Helman S'eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 5 th ed. Philadelphia: JB Lipincott Company 1997: 452-467.
 33. O'Dwyer P J, Johnson S W, Hamilton T C. Cisplatin and Hs Analogues. In: Devita VT, Helman S, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 5 th ed. Philadelphia: JB Lipincott Company 1997:418-432.
 34. Egorin M J, Van Echo DA, Tipping S J, ve ark. Pharmacokinetics and dosaje reduction of cis-diammine(1,1-cyclobutanedicarboxylato) platinum in patients with impaired renal function. *Cancer Res* 1984;44:5432-5438.
 35. Gianni L, Kearns C M, Giani A, ve ark. Nonlinear pharmacokinetics and metabolism of paclitaxel and its pharmacokinetic/ pharmacodynamic relationships in humans. *J Clin Oncol* 1995;13:180-190.
 36. Akiyama Y, Ohe Y, Tamura T, ve ark. A dose escalation study of paclitaxel and carboplatin in untreated Japanese patients with advanced non small cell cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2001; 31:482-487.
 37. Rowisky E K, Donehower R C. Antimicrotubule agents. In: Devita VT, Helman S, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 5 th ed. Philadelphia: JB Lipincott Company 1997:467-483.
 38. Rosell R, Gonzales J L, Alberato V L, ve ark. Single agent paclitaxel by 3 hour infusion in the treatment of NSCLC: Links between p 53 and K ras gene stataus and chemosensitivity. *Semin Oncol* 1995;22:12-18.
 39. Bonami P, Kim K M, Fairclough D, ve ark. Comparison of survival and quality of life in advanced nonsmall cell cancer patients with treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin versus etoposide with cisplatin: results of an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *Clin Oncol* 2000;18:623-631.
 40. Kelly K, Crowley J, Bunn P A, ve ark. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced NSCLC: A Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2001;19: 3210-3218.
 41. Gatzemeier U, Rosell R, Betticher D, ve ark. Randomized pan European trial comparing paclitaxel-carboplatin versus paclitaxel-cisplatin in advanced NSCLC. *Eur J Cancer* 1999; 32:246(abstr).
 42. Schiller JH, Harrington D, Sandler A, ve ark. A randomized phase III trial of four chemotherapy regimens in advanced NSCLC. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000 19:1 a,(abstr).
 43. Rowinsky E K, Gilbert M R, Mc Guire W P, ve ark. Sequence of taxol and cisplatin: a phase I and pharmacologic study. *J Clin Oncol* 1991;9:1692-1703.
 44. Verveij J, Clavel M, Chevalier B. Paclitaxel and docetaxel: not simply two of kind. *Ann Oncol* 1994;5:495.
 45. Cortes J E, Pazdır R. Docetaxel. *J Clin Oncol* 1995;13:2643.
 46. Bando H, Miyata J, Sano T, ve ark. Retrospective analysis of adminisration of a combination of docetaxel and carboplatin for advanced nonsmall cell lung cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 2001;28:947-952.