

PAKLİTAKSEL/PLATİN KOMBİNASYONU VE ALOPESİ

Nejat ÖZGÜL¹, Özlem ERTEN¹, Soner DÜZGÜNER¹, Taner TURAN¹, İskender KÖĞ¹, Nurettin BORAN¹,
İlknur BALTA², Mehmet Faruk KÖSE¹

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

² Etlik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Ankara

ÖZET

Giriş: Jinekolojik onkolojide sıklıkla kullanılan paklitaksel/platinum kombinasyonu sırasında gelişen alopesi değerlendirildi.

Gereç ve yöntemler: 1993-2006 tarihleri arasında epitelyal over kanseri, tuba kanseri, primer peritoneal papiller seröz tümör veya ileri evre endometrium kanseri nedeniyle opere edilen ve first-line olarak altı kür paklitaksel/platinum kemoterapisi verilen, neoadjuvan kemoterapi almayan 470 hastaya ait toksisite verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Kemoterapiye 175 mg/m² dozunda paklitakselle başlandı. Takiben AUC=6'dan hesaplanan carboplatin 1 saatte infüzyonla veya sisplatin 75 mg/m² dozunda 2 saatte infüzyonla verildi. Tedavi 21 gün arayla uygulandı. Toksisite Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre değerlendirildi.

Sonuçlar: Hastaların 186'sına Paklitaksel/Sisplatin ve 284'üne Paklitaksel/Carboplatin kombinasyonu uygulandı. Grade 4 alopesi izlenmedi. Sadece bir hastada alopesi gelişmedi. 431 hastada (%91.7) Grade 3 alopesi belirlendi. Alopesinin şiddeti ve sıklığı açısından her iki kemoterapi kombinasyonu benzerdi (p=0.722). Kemoterapi kürleri ilerledikçe alopesi belirginleşmekteydi. Kemoterapi sonrası kalıcı alopesi gözlenmedi.

Tartışma: Paklitaksel/platin kemoterapi kombinasyonu ile tedavi bitiminde hastaların %90'ından fazlasında alopesi gelişmektedir. Ancak alopesi geri dönüşümlü olup kemoterapi sonrası düzelmektedir.

Anahtar kelimeler: alopesi, paklitaksel, platinum

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2012; Cilt: 9 Sayı: 2 Sayfa: 94- 8

SUMMARY

PACLITAXEL/PLATINUM COMBINATION REGIMEN AND ALOPECIA

Introduction: Alopecia in paclitaxel and platinum combination treatment that is widely used in gynecological oncology was evaluated.

Materials and method: The study evaluated retrospectively and the data of toxicity belonging to 470 patients who underwent surgery in the period from 1993 to 2006 because of epithelial ovarian cancer, fallopian tube cancer, primary peritoneal papillary serous tumor or advanced stage endometrial cancer and were given 6 cycles of paclitaxel and platinum chemotherapy as first line treatment and did not receive neo-adjuvant chemotherapy. The chemotherapy was started with 175 mg/m² dose of paclitaxel. Then, carboplatin calculated from AUC=6 was infused in one hour or 75 mg/m² dose of cisplatin was given with two-hour infusion. The treatment was administered with 21-day intervals. Toxicity was assessed according to the criteria established by the World Health Organization.

Results: Paclitaxel and cisplatin combination was given to 186 patients and paclitaxel and carboplatin combination

Yazışma adresi: Asistan Özlem Erten. Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Etili Caddesi, Keçiören, 06010 Ankara
Tel.: (0505) 585 61 93

e-posta: odle822002@yahoo.com

Alındığı tarih: 18.09.2011, revizyon sonrası alınma: 18.09.2011, kabul tarihi: 22.11.2011, online yayım tarihi: 24.11.2011

was administered to 284 patients. Grade 4 alopecia was not observed. Alopecia did not develop in one patient. Grade 3 alopecia was found in 431 patients (91.7%). Both chemotherapy combinations were similar in terms of the severity and frequency of alopecia ($p=0.722$). Alopecia became remarkable as the cycles of chemotherapy advanced. **Discussion:** Alopecia with relation to paclitaxel and platinum chemotherapy combination observe in more than 90% of the patients at the end of the treatment. However, alopecia is reversible and improves after chemotherapy.

Key words: alopecia, paclitaxel, platinum

Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2012; Vol: 9 Issue: 2 Pages: 94- 8

GİRİŞ

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 ve irreversible olabilir. Bu durum tedavi dozunun değiştirilmesine, tedaviden vazgeçilmesine hatta ölüme neden olabilir. Dolayısıyla toksisite, tedavinin amacı olan hastaliksız 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.

Paklitaksel jinekolojik malignitelere sıklıkla kullanılan mikrotübül üzerinden etki gösteren kemoterapi ajanıdır. Jinekolojik onkolojiye over kanseri tedavisinin geliştirilmesiyle ilgili yapılan çalışmaların sonucunda girmiştir.

Günümüzde epitelyal over kanserlerinde taksan (çoğunlukla paklitaksel)/platinum (çoğunlukla karboplatin) kombinasyonu uygulanan standart, ancak ileri evre endometrium kanserlerinde ise tercih edilen tedavi prosedürüdür.

Sitotoksik kanser tedavisinin en sık ve major yan etkileri, kemik iliği süpresyonu, gastrointestinal sistem semptomları ve alopesidir. Alopesinin farkedilebilir olması için saç kaybının en az %50 olması gereklidir. Antimikrotübül ajanların (paklitaksel vb) verildiği hastaların %80'inden fazlasında kemoterapi sırasında alopesi gelişebilmektedir⁽¹⁾.

Bu çalışmadaki amacımız jinekolojik onkolojide first-line seçenekte sıklıkla kullanılan paklitaksel/platin kombinasyonunun neden olduğu alopesinin belirlenmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

1993-2006 tarihleri arasında epitelyal over kanseri, tuba kanseri, primer peritoneal papiller seröz tümör veya ileri evre endometrium kanseri nedeniyle opere edilen ve first-line olarak altı kür paklitaksel/ platinum kemoterapisi verilen, neoadjuvan kemoterapi almayan 470 hastaya ait toksisite verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Kemoterapi almadan önce hastalarda Jinekolojik Onkoloji Grubu (Gynecologic Oncology Group) standartlarına göre performans durumunun 2 ve altında olmasına, yeterli kemik iliği, hepatik ve renal fonksiyonun olmasına (lökosit $\geq 3.000/\text{ml}$, trombosit $\geq 100.000/\text{ml}$, hemoglobin $\geq 10 \text{ mg/dl}$, total bilirubin, AST ve ALT'nin normal üst sınırının iki katından düşük olması, glomerüler filtrasyon hızının 60 ml/dakika ve üzerinde olması) dikkat edildi.

Kemoterapiye 175 mg/m² dozunda paklitakselle başlandı. Hesaplanan doz 500 cc %0.09 NaCl solüsyonu içinde 3 saatte infüzyonla verildi. Takiben AUC=6'dan hesaplanan carboplatin 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⁽²⁾ 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.

Toksisite tek bir kişi (İK) tarafından Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation [WHO]) kriterlerine göre değerlendirildi (Tablo I)⁽³⁾.

Tablo I: WHO kriterlerine göre alopesi derecesi.

Alopesi	Bulgu
Grade 0	Saç dökülmesi yok
Grade 1	Hafif saç kaybı
Grade 2	Orta şiddette, yama şeklinde saç kaybı
Grade 3	Tam dökülme, geri dönüşümlü
Grade 4	Geri dönüşümsüz saç dökülmesi

İstatistiksel değerlendirme Windows XP işletim sistemi altında çalışan SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 17.0 programında Chi-Square testi kullanılarak yapıldı. $p < 0.05$ olması anlamlı olarak kabul edildi.

SONUÇLAR

Hasta grubunda median yaş 55'di (18-63). Hastaların 186'sına paklitksel/sisplatin ve 284'üne paklitksel/ karboplatin kombinasyonu uygulandı. Primer organ 403 hastada over, 38 hastada endometrium, 13 hastada over ve endometrium, yedi hastada tuba uterina, yedi hastada primer peritoneal seröz papiller karsinom ve iki hastada serviksti.

Grade 4 alopesi izlenmedi. Sadece bir hastada (%0.2) alopesi gözlenmezken, 469 hastada (%99.8) değişik düzeylerde alopesi saptandı. Grade 3 alopesi 431 hastada (%91.7) grade 3 alopesi belirlendi. Alopesinin şiddeti ve sıklığı açısından her iki kemoterapi kombinasyonu arasında fark gözlenmedi (Tablo II).

Tablo II: Kemoterapi ve gelişen diğer toksisiteler arasındaki ilişki.

Alopesi	Kişi Başına		p
	Paklitksel/ Sisplatin	Paklitksel/ Karboplatin	
Grade 0	-	1 (%0.3)	0.722
Grade 1	1 (%0.5)	3 (%1.1)	
Grade 2	12 (%6.5)	22 (%7.7)	
Grade 3	173 (%94)	258 (%90.2)	
Grade 4	-	-	

Kürler ilerledikçe alopesi gelişimi artmaktaydı (Tablo III). 1. kür sonrasında hastaların 61'inde (%13) alopesi gözlenmezken, 46'sında (%9.8) grade 3 düzeyinde alopesinin geliştiği saptandı. Grade 3 alopesi 2. kür sonrası hastaların %49.6'sında, 3. kür sonrası %73.4'ünde, 4. kür sonrası %85.3'ünde, 5. kür sonrası %91.1'inde ve 6. kür sonrası %91.7'sinde gözlemlendi. Alopesinin kürlere göre gelişim süreçleri her iki kemoterapi kombinasyonunda benzerdi (Tablo IV).

Tablo III: Kemoterapi kürleri ilerledikçe alopesi gelişimi.

Kemoterapi kürü	Alopesi							
	Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3	
	n	%	n	%	n	%	n	%
1. kür	61	13	184	39.1	179	38.1	46	9.8
2. kür	6	1.3	57	12.1	174	37.0	233	49.6
3. kür	1	0.2	16	3.4	108	23	345	73.4
4. kür	1	0.2	5	1.1	63	13.4	401	85.3
5. kür	1	0.2	5	1.1	36	7.7	428	91.1
6. kür	1	0.2	4	0.9	34	7.2	431	91.7

Tablo IV: Kemoterapi protokollerine göre kürler ilerledikçe grade 3 alopesi gelişimi.

Kemoterapi protokolü	Grade 3 Alopesi (%)					
	1.kür	2. kür	3. kür	4. kür	5. kür	6. kür
Paklitksel/ Sisplatin	11.8	49.2	73.8	86.6	91.4	94
Paklitksel/ Karboplatin	8.5	49.8	73.1	84.5	90	90.2

TARTIŞMA

Kemoterapi ajanları tek başına veya çoklu halde kombinasyonlar şeklinde kullanılabilir. 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, ilaçlar birbirleriyle antagonizma göstermemeli ve hücreler farklı mekanizmalarla ilaçlara direnç geliştirmelidir. Ancak kombine ilaç tedavisiyle elde edilen antikanser etkinlikte artışın yanında 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 pleomorfizmi ve toleransı toksisiteyi etkilemektedir⁽⁴⁾.

Paklitkselde hematolojik toksisite belirgindir. Hastaların %35-75'inde ciddi nötropeni gözlenir⁽⁵⁾. Anemi ve trombositopeni genelde hafiftir. Periferik nöropati paklitkselin bir diğer önemli ve hayat kalitesini etkileyen toksisitedir (6). Alopesi gelişimiye 130 mg/m²'nin üzerindeki dozlarda kesindir.

Sisplatin kullanımında nörotoksisite, nefrotoksisite, ototoksisite, orta derecede kemik iliği depresyonu, alerjik reaksiyon ve ciddi bulantı-kusma sıklıkla karşılaşılan yan etkilerdir. Nefrotoksisite doza bağlıdır ve gelişebilmesi için serum düzeyi 6 µg/ml'nin üzerinde olmalıdır⁽⁵⁾.

Carboplatine 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⁽⁵⁾.

Birçok sınıftan kanser ilacı alopesiye neden olabilmektedir bununla birlikte dört major ilaç grubunda daha sık izlenmektedir. Antimikrotübül ajanlarda (paklitaksel vb) hastaların %80'inden fazlasında, alkilleyici ajanları kullananlarda (siklofosfamid vb) %60'ın üzerinde, topoizomeraz inhibitörleri verilenlerde (doksorubisin vb) %60-100 oranında ve antimetabolit uygulananların (5FU, lökoverin vb) %10-50'sinde alopesi gelişmektedir⁽¹⁾. Kombine tedaviler tek ajan tedavilere göre daha fazla alopesiyle ilişkili bulunmuştur^(1,7).

Grade 4 alopesinin gelişmediğinin belirlendiği bu çalışmada, genel literatür sonuçlarına benzer olarak hastaların %91.7'sinde grade 3 alopesi gözlemlendi. Kemoterapi kürleri ilerledikçe alopesi belirginleşmekteydi. Uygulanan kemoterapi protokolünde alopesiye neden olan ajan paklitaksel olduğundan, bu yan etkinin şiddeti ve sıklığı her iki kemoterapi kombinasyonunda benzerdi.

Alopesi gelişimi saç folikülünün büyüme döngüsü ile ilgilidir. Büyüme döngüsü anagen, katagen ve telogen olmak üzere temelde üç safhadır. Anagen fazı kök kısmının rejenerasyonu, folikül gelişimi ve saç gövdesi üretiminin en yaygın olduğu safhadır. Katagen fazı dejeneratif safhadır, folikülde total regresyon ve bazı kısımlarda apopitoz görülür. Telogen safhasında ise folikül stabildir⁽⁷⁾. Kemoterapiye bağlı alopesi saç folikülleri anagen fazda iken olur. Saçlı derinin %90-95'i 2 ile 6 yıl kadar anagen fazdadır. Buna karşın %1'i 2-3 hafta arasında katagen fazda kalırken %10'dan azı telogen fazda 3-4 ay kadar kalmaktadır⁽⁸⁾.

Alopesi hastanın fiziksel görünümünü, kendine güvenini, seksüalitesini ve kanserle mücadelesini olumsuz yönde etkilemektedir. Kadın hastalar arasında yapılan çalışmada %47'sinin alopesiyi en travmatik yan etki olarak değerlendirdikleri, %8'inin ise alopesi nedeniyle kemoterapiyi reddettikleri tespit edilmiştir^(9,10).

Kemoterapiye bağlı alopesi genellikle geri dönüşümlüdür ve tedaviden yaklaşık 3-6 ay sonra saçlar tekrar çıkmaya başlar. Yeni çıkan saçlarda saç paterninde değişiklik, grileşme ve yoğunluğunda azalma olabilmektedir^(1,11).

Kemoterapiye bağlı alopesiyi önlemede birçok tedavi protokolü denenmiştir bunlardan bazıları; ilaca özel antikorlar, büyüme döngüsünü modifiye edici ajanlar (cyclosporin A, minoksidil, AS101), antioksidanlar (NAC), sitokin ve büyüme faktörleri (EGF, FGF, interleukin 1), apopitoz inhibitörleri (M50054) ve kafa derisini soğutma^(7,12) yöntemidir. Bu protokollerden bazıları kemoterapiye bağlı alopesi süresini kısaltsa da birçok farklı kemoteropatik ajanın birlikte kullanılması nedeniyle alopesiyi önleyici etki göstermemektedirler⁽⁷⁾.

Sonuç olarak, jinekolojik malignitelerde kullanılan kemoterapi ajanlarına bağlı sıklıkla gelişen alopesi hakkında hastalar bilgilendirilmeli, gelişecek olan bu toksisitenin büyük çoğunlukla geçici olduğuna hastalar ikna edilmelidir. Böylelikle hastaların tedaviye uyumu arttırılacak ve kemoterapi verilmesi gereken kür sayısında uygulanabilecektir.

KAYNAKLAR

1. A. M.Hussein. Chemotherapy-induced alopecia: new development. South. Med. J. 1993; 86: 489- 96.
2. 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.
3. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. WHO Offset Publication 1979, No: 148.
4. 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.
5. Verschraegen C, Horowitz S. Cytotoxic drugs in gynecologic oncology. In Cytotoxic Drug Therapy In Gynaecological Oncology: Principles And Practice, Chapter 18, Péter Bősze, (Ed). CME J Gynecol Oncol 2002; 6 (1): 319- 43.
6. Rowinsky EK, Cazenave LA, Donehower RC. Taxol; a novel investigational antimicrotubule agent. J Natl Cancer Inst 1990, 82 (15): 1247- 59.

7. Wang J, Lu Z, Au JLS. Protection Against Chemotherapy-induced Alopecia. *Pharmaceutical Research* 2006; 23(11): 2505- 14.
8. S.M. Jankovic and S. V. Jankovic. The control of hair growth. *Dermatol. Online J.* 1998; 4: 2.
9. McGarvey EL, Baum LD, Pinkerton RC, et al: Psychological sequelae and alopecia among women with cancer. *Cancer Pract* 2001; 9: 283- 9.
10. Mundstedt K, Manthey N, Sachsse S, et al: Changes in self-concept and body image during alopecia induced cancer chemotherapy. *Support Care Cancer* 1997; 5: 139- 43.
11. V. J. Dorr. A practioner's guide to cancer-related alopecia. *Semin. Oncol.* 1998; 25: 562- 70.
12. Grevelman EG, Breed WPM: Prevention of chemotherapy-induced hair loss by scalp cooling. *Ann Oncol* 2005; 16: 352- 8.