

Jinekolojik Onkolojide Kullanılan İfosfamid/Mesna/Adriyamisin Kemoterapisinin Toksikite Profili

THE TOXICITY PROFILE OF IFOSFAMIDE/MESNA/ADRIAMYCIN CHEMOTHERAPY USED IN GYNECOLOGIC ONCOLOGY

Dr. Taner TURAN,^a Dr. Serap BOZOK,^a Dr. Nejat ÖZGÜL,^a Dr. Sercan GÜRSOY,^a
Dr. Nurettin BORAN,^a Dr. Gökhan TULUNAY,^a Dr. İskender KÖG,^a Dr. M. Faruk KÖSE^a

^aJinekolojik Onkoloji Kliniği, Ankara Etlik Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

Özet

Amaç: İfosfamid/Mesna/Adriyamisin (İMA) sıklıkla sarkomlarda kullanılan ve toksisitesi oldukça yüksek olan kemoterapi kombinasyonudur. Jinekolojik malignitelerde özellikle uterin sarkomlarda cerrahi sonrası primer tedavi seçeneğidir. Bu çalışmada İMA kemoterapisinin toksisitesi belirlenmeye çalışıldı.

Gereç ve Yöntemler: 1993-2006 tarihleri arasında en az iki kür İMA kemoterapisi verilmiş olan 80 hastaya ait toksisite verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Kemoterapiye 60 mg/m² dozunda adriyamisinle başlandı. Takiben 2.5 g/m² dozunda ifosfamid ve 2.5 g/m² dozunda mesna beraber 16 saatte infüzyonla gönderildi. Tedavinin ikinci ve üçüncü günlerinde ifosfamid-mesna dozu tekrarlandı. Kemoterapi 21 gün arayla uygulandı.

Bulgular: Hasta grubunda median yaş 52'ydi (16-73). 80 hastaya toplam 357 kemoterapi siklusu uygulandı. Uygulanan median kür sayısı 4'dü (2-6 siklus). Grade 4 toksisite sadece hematolojik açıdan görüldü. Grade 3-4 lökopeni hastaların %70'inde ve kürlerin %50.5'inde gelişti. Buna karşılık grade 3-4 trombositopeni %5.1 hastada ve %1.4 kürde, anemi %15.1 hastada ve %4.2 kürde saptandı. Diğer sistemlerle ilgili olarak grade 3-4 derecesinde toksisite gelişmedi. Hastaların %10'unda ve kürlerin %3.6'sında G-CSF kullanılması gerekti. %5 hastada ve %2 kürde febril nötropeni gelişti. Hepatotoksisite ve nefrotoksisite belirgin değildi ve çoğunlukla grade 1 düzeyindeydi. Hastaların %26.2'sinde ve kürlerin %9.2'sinde toksisiteden dolayı tedavi planlandığı günde verilemedi ve %5 hastada doz azaltılması yapıldı.

Sonuç: İMA kemoterapisi, toksisite profilinin kötü olması nedeniyle uygulanması güçtür. Doz azaltılmadan uygulanma şekli ve tedaviye eklenecek olan profilaktik medikasyonlarla (G-CSF, eritropoietin gibi) yeni İMA protokolleri geliştirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: İfosfamid, adriyamisin, toksisite

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2007, 17:94-100

Geliş Tarihi/Received: 11.07.2006

Kabul Tarihi/Accepted: 13.12.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Taner TURAN
Ankara Etlik Doğumevi ve Kadın Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Jinekolojik Onkoloji Kliniği, ANKARA
turantaner@yahoo.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

Abstract

Objective: Ifosfamide/ Mesna/Adriamycin (IMA) is a chemotherapy combination, used mostly for sarcomas and whose toxicity was high. It is primary treatment option for gynecologic malignancy especially for sarcomas after surgery. In this study, the toxicity of IMA chemotherapy was tried to determine.

Material and Methods: The toxicity data of 80 patients, who were given two or more courses IMA chemotherapy between 1993 and 2006, were retrospectively reviewed. Chemotherapy was begun with adriamycin at the dose of 60 mg/m². In sequence ifosfamide at the dose of 2.5 mg/m² and mesna at the dose of 2.5 mg/m² were administered together with 16-hour infusion. Ifosfamide and mesna repeated on second and third days. The chemotherapy was repeated every 21 days.

Results: The median age of the patients was 52 years (16-73). 357 chemotherapy courses were performed for 80 patients. The median courses were 4 (2-6). Grade 4 toxicity was seen only for hematologic perspective. Grade 3-4 leucopenia was seen in 70% of patients and 50.5% of courses. Grade 3-4 thrombocytopenia was found in 5.1% of patients and 1.4% of courses and grade 3-4 anemia was in 15.1% of patients and 4.2% of courses. G-CSF had to be used in 10% of patients and 3.6% of courses. Febrile neutropenia was developed in 5% of patients and 2% of courses. Hepatotoxicity and nephrotoxicity were not evident, mostly at degree of grade 1. Because of toxicity, the chemotherapy couldn't be given on the planned day in 26.2% of patients and 9.2% of courses and the dose was reduced in 5% of patients.

Conclusion: IMA chemotherapy is a difficult protocol, because of toxicity profile. The new IMA protocols must be developed with the prophylactic medications (G-CSF, erythropoietin e.g.) which are added to treatment and performing style without of dose reduction.

Key Words: Ifosfamide, adriamycin, toxicity

Kanser kemoterapisinin hücre spesifitesi oldukça azdır. Bu durum hücre sisteminin olağanüstü kompleks olarak çalışmasıyla ilgilidir. Bugün için kanser hücrelerini normalden ayıran hücre düzeyindeki kimi anormal yapıla-

rın varlığı bilinmektedir; ancak bunlar kemoterapi ajanlarını yönlendirebileceğimiz yeterlilikte değildir.¹ Bu nedenle tedavide kullandığımız sitotoksik ajanlar normal hücreleri de etkilemekte ve bu durum önemli yan etkilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

Kemoterapide kullanılan her ilacın kendine ait pozolojisi, farmakokinetiği, farmakodinamiği ve toksisite profili vardır.

Adriyamisin

Kimyasal İsmi: (8S,10S)-10-[(3-amino-2,3,6-triideoxy- α -L-lyxohehexopyranosyl)-oxyl]-8-glycolyl-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydroxy-1-methoxy-5,12-naphthacenedione hydrochloride.

Dozaj: Uygulanan doz 50-90mg arasında değişir ve tek seferde veya günlere bölünmüş dozlar halinde intravenöz (İV) infüzyonla verilir. İnfüzyon mutlaka 15 dakikayı aşmalıdır. Devamlı-uzun süreli İV infüzyonların (2-60 gün, pompayla) uygulandığı protokoller mevcuttur. Adriyamisin ayrıca intravesikal ve intraarteriyal olarak da uygulanabilir.² Genelde üç haftada bir tekrarlanır.

Farmakokinetik: %75'i proteine bağlanan adriyamisin hepatik ve renal yoldan itrah edilir. Yarılanma ömrü 20-48 saattir.

Toksisitesi: Başlıca kemik iliği depresyonu, stomatit ile seyreden mukozit, kemoterapiye bağlı bulantı-kusma (KBBK) ve kardiyotoksisite görülür.³

İfosfamid

Kimyasal İsmi: 1,3,2-Oxazaphosphorine,3-(2-chloroethyl)-2-[2-chloroethyl]-amino) tetrahydro-2-oxide.

Dozaj: %5 dekstroza veya %0.9 NaCl içinde İV infüzyonla verilir. Maksimum doz ml'de 25mg olmalı ve İV infüzyon mutlaka 30 dakikanın üzerinde uygulanmalıdır.² İfosfamidin neden olduğu hemorajik sistiti önlemek için beraberinde profilaktik olarak mesna verilmelidir. Mesna dozu tek seferde veya bölünmüş dozlar şeklinde uygulanabilir. Bölünmüş dozlar halinde verildiğinde, uygulanacak ilk mesna dozu ifosfamidle beraber verilmeli ve en az ifosfamid dozunun %20'si kadar olmalıdır. Bu doz ifosfamid dozuna eşit olabilir.

Daha sonraki dozlar ifosfamid bittikten sonra 4. ve 8. saatlerde uygulanır. Bu dozlar ifosfamid dozunun en az %60'ı kadar olmalıdır. Aynı şekilde bu iki doz ifosfamid dozuna eşit olabilir.²

Farmakokinetik: Karaciğerde mikrozomal enzimler tarafından aktif metabolidi olan ifosfamid mustarda çevrilir. Uygulanan ifosfamid dozunun %50'si karaciğerde metabolize edilmeden böbreklerle atılır. Yarılanma ömrü 7-16 saattir.

Toksisite: Başlıca hemorajik sistittir. Ayrıca santral sinir sistemi (SSS) depresyonu, KBBK ve kemik iliği depresyonu kemoterapi sürecinde görülen önemli yan etkilerdir.²

İfosfamid/Mesna/Adriyamisin (İMA) sıklıkla sarkomlarda kullanılan ve toksisite profili oldukça geniş ve kuvvetli olan kemoterapi kombinasyonudur. Jinekolojik malignitelerde özellikle uterin sarkomlarda cerrahi sonrası primer tedavi seçeneğidir.

Bu çalışmada, İMA kemoterapisine bağlı olarak gelişen toksisite araştırıldı.

Gereç ve Yöntemler

1993-2006 tarihleri arasında en az iki kür İMA kemoterapisi verilmiş 80 hastaya ait toksisite verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Kemoterapi almadan önce hastalarda Jinekolojik Onkoloji Grubu (Gynecologic Oncology Group [GOG]) standartlarına göre performans durumunun 2 ve altında olmasına, yeterli kemik iliği, hepatik ve renal fonksiyonun olmasına (lökosit \geq 3000/ml, trombosit \geq 100000/ml, hemoglobin \geq 10 mg/dl, total bilirubin, AST ve ALT'nin normal üst sınırının iki katından düşük olması, glomerüler filtrasyon hızının 60ml/dakika ve üzerinde olması) dikkat edildi. Hastalar kemoterapi öncesi elektrokardiyografi (EKG) ve ekokardiyografiyle (EKO) kardiyak açıdan değerlendirildi.

Kemoterapiye 60 mg/m² dozunda adriyamisinle başlandı. Belirlenen doz 100 cc %0.9 NaCl solüsyonu içinde 30 dakikada infüzyonla verildi. Takiben 2.5 g/m² dozunda ifosfamid ve 2.5 g/m² dozunda mesna beraber 2000 cc %5 dekstroza içinde 16 saatte infüzyonla gönderildi. Tedavinin ikinci ve üçüncü günlerinde ifosfamid-mesna dozu

tekrarlandı. Kemoterapi 21 gün arayla uygulandı. Premedikasyon olarak hastaya deksametazon (kemoterapiden 60 dakika önce başlayıp kemoterapiye kadar infüzyonla) ve 5 HT₃ reseptör antagonisti (kemoterapiden bir saat önce başlayıp 30 dakikada infüzyonla) uygulandı. Profilaktik olarak Granülosit-Koloni Stimüle Edici Faktör (Granulocyte-Colony Stimulating Factor [G-CSF]) veya eritropoietin verilmedi. Hastalar kemoterapi süresince toksisite ve kemoterapi alabilirlik açısından on günde bir yaptırıldıkları kan ve biyokimya testleriyle (tam kan sayımı, üre, kreatinin, AST, ALT ve total bilirubin) ve kardiyotoksisite için her kür öncesinde EKG ve iki kürde bir EKO tetkikleriyle değerlendirildi. Toksikite değerlendirilmesi Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre yapıldı.⁴

Bulgular

Hasta grubunda median yaş 52'ydi (16-73). 80 hastaya toplam 357 kemoterapi siklusu uygulandı. Uygulanan median kür sayısı 4'dü. 34 hasta (%42.5) 6 kür, 6 hasta (%7.5) 5 kür, 18 hasta (%22.5) 4 kür, 7 hasta (%8.8) 3 kür ve 15 hasta (%18.8) 2 kür kemoterapi aldı. İMA kemoterapisi 67 hastaya (%83.7) ilk, 13 hastaya (%16.3) ikincil seçenek olarak uygulandı.

66 hastada (%82.6) primer organ uterusu. Buna karşılık 6 hastada (%7.5) serviks, 5 hastada (%6.3) over ve 3 hastada (%3.8) vulva-vajen primer organdı.

Kemoterapi sırasında gelişen en ciddi yan etki hematolojik toksisiteydi ve grade 4 toksisite sadece hematolojik açıdan görüldü. Grade 4 lökopeni hastaların 32'sinde (%40) ve kürlerin 59'unda (%16) gelişti Grade 4 anemi ve trombositopeni bir hastada (%1.3) ve bir kürde (%0.3) saptandı (Tablo 1).

Gastrointestinal sistemle ilgili olarak grade 3 toksisite, stomatit ve akut dönemdeki KBBK gelişiminde gözlemlendi 12 hastada (%15) ve 22 kürde (%6.2) stomatit, 8 hastada (%10) ve 15 kürde (%4.2) KBBK grade 3 düzeyindeydi (Tablo 1).

Hepatotoksisite ve nefrotoksisite belirgin değildi ve çoğunlukla grade 1 düzeyindeydi. Sadece transaminaz yüksekliği, proteinüri ve hematüriyle

ilgili grade 2 derecesinde toksisite saptandı (Tablo 1).

Diğer sistemlerle ilgili olarak grade 3-4 toksisite gelişmedi. Ancak bir hastada (%1.3) kardiyotoksisite gelişmesi üzerine adriyamisin protokolden çıkartıldı. Diğer bir hastadaysa santral sinir sistemi (SSS) toksisitesi gelişmesi üzerine İMA protokolü sonlandırıldı. Hasta, nörotoksisite gelişmesinden 10 gün sonra klinik durumu düzelmesi üzerine taburcu edildi.

G-CSF profilaktik olarak verilmedi, ancak tedavi sürecinde hastaların 8'inde (%10) ve kürlerin 13'ünde (%3.6) kullanılması gerekti. Dört hastada (%5) ve 7 kürde (%2) febril nötropeni (FN) gelişti. 21 hastada (%26.2) ve 33 kürde (%9.2) toksisiteden dolayı tedavi planlandığı günde verilemedi ve 4 hastada (%5) doz azaltılması yapıldı. Bir hastada (%1.3) toksisiteden dolayı kemoterapi stoplandı. Kürlerin uygulanmasındaki gecikmenin ve doz azaltılmasının ana nedeni hematolojik toksisiteydi. Hiçbir hasta toksisiteden dolayı kaybedilmedi.

Tartışma

İlacın etki mekanizması, farmakokinetiği ve farmakodinamiği, ilacın uygulama protokolü (veriliş dozu ve şekli), kişinin karaciğer, böbrek ve kemik iliği fonksiyonlarının yeterliliği toksisiteyi belirler. Bunların yanı sıra kişinin yaşı, nutrisyonel durumu, performansı, hastalığın yaygınlığı toksisiteyi etkilemektedir.⁵

İMA kemoterapisi jinekolojik onkolojide özellikle uterin stromal sarkomlarda ilk kemoterapi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Ancak toksisite profilinin geniş olması bu kombinasyonun uygulanmasını güçleştirmektedir. Kombinasyonu oluşturan adriyamisin ve ifosfamidin her birinin kendine ait toksisite profili vardır.

Adriyamisin: Akut ve kronik toksisite olarak iki başlık altında incelenebilir. Akut toksik etki başlıca kemik iliği depresyonu, stomatit ile seyreden mukozit ve KBBK'dır. Ayrıca bu dönemde EKG değişiklikleri (ST-T anormallikleri, supraventriküler taşikardi gibi) görülebilir.³ Kronik toksik etki kardiyotoksisitedir. Adriyamisin miyokarda oksidatif strese ve bunun sonucunda serbest radikallerin açığa çıkmasına

Tablo 1. İMA kemoterapisine bağlı gelişen toksisite oranları.

Parametre		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Anemi	Kür Başına	150 (%42)	117 (%32.8)	75 (%21)	14 (%3.9)	1 (%0.3)
	Hasta Başına	19 (%23.8)	23 (%28.8)	26 (%32.5)	11 (%13.8)	1 (%1.3)
Lökopeni	Kür Başına	99 (%27.7)	14 (%3.9)	64 (%17.9)	121 (%33.9)	59 (%16.5)
	Hasta Başına	9 (%11.3)	6 (%7.5)	9 (%11.3)	24 (%30)	32 (%40)
Trombositopeni	Kür Başına	317 (%88.8)	21 (%5.9)	14 (%3.9)	4 (%1.1)	1 (%0.3)
	Hasta Başına	66 (%82.5)	7 (%8.8)	3 (%3.8)	3 (%3.8)	1 (%1.3)
Bilirubin Yüksekliği	Kür Başına	353 (%98.9)	1 (%1.1)	-	-	-
	Hasta Başına	77 (%96.3)	3 (%3.8)	-	-	-
SGOT/SGPT Yüksekliği	Kür Başına	335 (%93.8)	21 (%5.9)	1 (%0.3)	-	-
	Hasta Başına	65 (%81.3)	14 (%17.5)	1 (%1.3)	-	-
ALP Yüksekliği	Kür Başına	349 (%97.8)	8 (%2.2)	-	-	-
	Hasta Başına	74 (%92.5)	6 (%7.5)	-	-	-
Üre Yüksekliği	Kür Başına	353 (%98.9)	4 (%1.1)	-	-	-
	Hasta Başına	77 (%96.2)	3 (%3.8)	-	-	-
Kreatinin Yüksekliği	Kür Başına	355 (%99.4)	2 (%0.6)	-	-	-
	Hasta Başına	79 (%98.8)	1 (%1.3)	-	-	-
Proteinüri	Kür Başına	319 (%89.4)	33 (%9.2)	5 (%1.4)	-	-
	Hasta Başına	56 (%70)	19 (%23.8)	5 (%6.3)	-	-
Hematüri	Kür Başına	337 (%94.4)	17 (%4.8)	3 (%0.8)	-	-
	Hasta Başına	64 (%80)	13 (%16.3)	3 (%3.8)	-	-
Stomatit	Kür Başına	204 (%57.1)	46 (%12.9)	85 (%23.8)	22 (%6.2)	-
	Hasta Başına	25 (%31.3)	9 (%11.3)	34 (%42.5)	12 (%15)	-
KBBK	Kür Başına	79 (%22.1)	109 (%30.5)	154 (%43.1)	15 (%4.2)	-
	Hasta Başına	3 (%3.8)	20 (%25)	49 (%61.3)	8 (%10)	-
Diyare	Kür Başına	315 (%88.2)	18 (%5)	24 (%6.7)	-	-
	Hasta Başına	60 (%75)	4 (%5)	16 (%20)	-	-
Cilt Reaksiyonu	Kür Başına	351 (%98.3)	2 (%0.6)	4 (%1.1)	-	-
	Hasta Başına	77 (%96.3)	1 (%1.3)	2 (%2.5)	-	-
İlaç Ateşi	Kür Başına	353 (%98.9)	3 (%0.8)	1 (%0.3)	-	-
	Hasta Başına	77 (%96.3)	2 (%2.5)	1 (%1.3)	-	-
Konstipasyon	Hasta Başına	37 (%46.3)	35 (%43.8)	8 (%10)	-	-
Ağrı	Hasta Başına	33 (%41.3)	46 (%57.5)	1 (%1.3)	-	-
Periferik Nöropati	Hasta Başına	41 (%51.3)	39 (%48.7)	-	-	-

KBBK: Kemoterapiye bağlı bulantı-kusma.

neden olur. Serbest radikallerin ortaya çıkmasıyla bir taraftan hücre dejenerasyonu gelişir, diğer taraftan apoptozis indüklenir.⁶ Sonuçta, miyosit nekrozu ve kaybı ile gelişen, genellikle tedaviye dirençli olan kalp yetmezliği meydana gelir. Uygulanan kümülatif doz 550 mg/m²'yi geçtiğinde kardiyomiyopati insidansı %10'dur. Ancak devamlı-uzun süreli infüzyonlarda kümülatif doz 800 mg/m²'ye kadar çıkabilir.² Erit-ropoietin ve p53 inhibitörü olan pifitrin gibi moleküllerin profilaktik kullanılmasıyla, adriyamisininin neden olduğu miyokard nekrozunun önlenildiği bildirilmiştir.⁷⁻⁹

İfosfamid: Mesnayla beraber verilmediğinde %100 oranında hemorajik sistit gelişir. Bölünmüş dozlar halinde mesnayla beraber uygulandığında-

daysa makroskopik hematüri %5'den az, mikroskopik hematüri %5-18 arasında görülür. Hastalarda SSS depresyonu (somnia, konfüzyon, halüsinasyon, psikoz ve koma) gelişebilir ve bu durum özellikle tek seferde yüksek doz uygulanan kişilerde ölümcül olabilir.² SSS depresyonu akut olarak başlar ve tedavinin kesilmesini takiben bir-iki gün içinde düzelir. Hastaların %20'sinde grade 4 derecesinde KBBK gelişebilir. Kemik iliği depresyonu doza bağlıdır ve özellikle nötropeni görülür.

Yumuşak doku sarkomlarında İMA kemoterapisinin etkinliğiyle ilgili çok sayıda çalışmada bu kemoterapinin toksisite profiliyle ilgili sonuçlar bildirilmiştir. Bu çalışmalarda dozlarla ve veriliş

süreleriyle ilgili değişik protokoller uygulanmış ve ifosfamid veya adriyamisin dozunun yükseltilmesinin toksisiteyi arttırdığı gözlenmiştir.^{10,11} Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (European Organization Research and Treatment of Cancer [EORTC]) tarafından yapılan yumuşak doku ve kemik sarkomlarıyla ilgili çalışmada, tedavi başarısının arttığı yüksek dozlarda toksisiteyi kabul edilebilir düzeyde tutabilmek için hematopoietik büyüme faktörlerinin profilaktik olarak kullanılması önerilmiştir.¹² Ancak G-CSF'in profilaktik kullanımıyla ilgili sonuçlar net değildir. Profilaktik G-CSF verilenlerle verilmeyenler arasında, bildirilen grade 3-4 nötrojeni açısından fark yoktur (sırasıyla %49-90, %34-92) (Tablo 2). Ayrıca profilaktik G-CSF kullanımının FN ve trombositopeni oranlarını iyileştirmediği hatta arttırdığı bildirilmiştir.¹¹ G-CSF verilmeyenlerde FN, hastaların %4.6-22.5'inde, verilenlerde %16.6-34.8'inde rapor edilmiştir (Tablo 2).^{11,13-16}

Lökopeni değişik İMA protokollerinde bildirilen en önemli yan etkidir (Tablo 2). Bu çalışmada hastaların %70'inde grade 3-4 nötrojeni ve %5'inde FN gelişti ve bu sonuçlar bildirilmiş olanlarla uyuyordu. Ancak anemi ve trombositopeni sonuçları, diğer çalışmalarinkine göre oldukça az oranda saptandı. Bunu uygulanan protokole ve premedikasyona

bağladık. Profilaktik olarak G-CSF'in verilmemiş olması da bu durumu açıklayabilir.

Bu çalışmada kemoterapi protokolü, kürlerin %9.2'sinde ve hastaların %26.2'sinde gecikmeli olarak uygulandı. Bu sonuç ve gecikme nedenleri diğer çalışmalarda bildirilenlerden farklı değildir (Tablo 3). Ancak doz azaltılması ve tedavinin toksisiteden dolayı durdurulmasıyla ilgili belirgin farklılık mevcuttur. Bu FN'nin, trombositopeninin ve kardiyotoksistenin az görülmesiyle ilgilidir.

Toksisteden dolayı hasta ölümü %5.7'ye kadar varan oranlarda bildirilmiştir İfosfamid veya adriyamisin dozu arttıkça ölüm oranlarının arttığı görülmüş ve en önemli ölüm sebebinin nötrojeni sonrasında gelişen sepsis olduğu bildirilmiştir, (Tablo 4).^{10,11}

Emezis kanser tedavisinin önemli yan etkisidir. Kemoterapiye bağlı gelişen bulantı-kusma hayat kalitesini etkilediği gibi tedavinin devamında da sorunlara neden olmaktadır.²¹⁻²³ 1980'lerin sonlarında 5 HT3 reseptör antagonistlerinin geliştirilmesi, kemoterapiye bağlı emezisin profilaksisi ve tedavisinde önemli bir adım olmuştur. İMA kemoterapisi yüksek emetijen özelliğe sahiptir ve doza bağlı olarak hastaların %10-41'inde grade 3-4 KBBK gelişir.^{11,17} Bu çalışmada grade 4 toksisite

Tablo 2. İMA kemoterapisiyle hasta/kür başına olacak şekilde literatürde bildirilmiş hematolojik toksisite oranları.

Kaynak no	Protokol		Profilaktik G-CSF kullanımı	Grade 3-4 nötrojeni	Grade 3-4 anemi	Grade 3-4 trombositopeni	Febril Nötrojeni
	İfosfamid g/m ² /gün	Adriyamisin mg/m ² /gün					
10	1.5 (1.-4. günler)	20 (1.-3. günler)	+	%49 (hasta)	%23 (hasta)	%10 (hasta)	X
	3 (1.-4. günler)	20 (1.-3. günler)	+	%87 (hasta)	%57 (hasta)	%63 (hasta)	
11	5 (1. gün)	50 (1. gün)	-	%92 (hasta)	X	%8 (hasta)	%4.6 ¹
	5 (1. gün)	75 (1. gün)	+	%90 (hasta)	X	%50 (hasta)	%16.6 ¹
13	2.5 (1.-5. günler)	20 (1.-3. günler)	+	%59 (siklus) %87 (hasta)	%27 (siklus) %47.8 (hasta)	%18 (siklus) %39.1 (hasta)	%34.8 ¹
14	5 (1. gün)	50 (1. gün)	-	%48.6 (hasta)	X	%5.7 (hasta)	%5.7 ¹
15	2.5 (1.-3. günler)	60 (1.gün)	-	%42.5 ² (hasta)	X	X	%22.5 ¹
17	5 (1. gün)	50 (1. gün)	-	%34 (hasta)	X	X	X
18	2 (1.-5. günler)	25 (1.-3. günler)	+	%50 (siklus)	%33 (siklus)	%34 (siklus)	X
19	2 (1.-3. günler)	30 (1.-2. günler)	-	%80 (hasta)	%20 (hasta)	%20 (hasta)	X
Bizde	2.5 (1.-3. günler)	60 (1. gün)	-	%50.4 (kür)	%4.2 (kür)	%1.4 (kür)	%2 ³
				%70 (hasta)	%15.1 (hasta)	%5.1 (hasta)	%5 ¹

X: Bu parametreyle ilgili bilgi rapor edilmemiş veya hasta sayısı ya da oranı bildirilmemiş

¹Hasta başına düşen oran, ²Çalışmada belirtilen lökopeni oranı grade1-4 lökopeni gelişen hastalar içindir, ³Kür başına düşen oran.

Tablo 3. Değişik çalışmalardaki İMA kemoterapisi sürecinde toksisite nedeniyle kemoterapi dozunda gecikme, kemoterapi dozunda azaltılma ve kemoterapinin durdurulma oranları.

Kaynak no	Protokol		Kemoterapide gecikme	Kemoterapi dozunun azaltılması	Kemoterapinin durdurulması
	İfosfamid g/m ² /gün	Adriyamisin mg/m ² /gün			
10	1.5 (1.-4. günler)	20 (1.-3. günler)	X	X	%7.7 (hasta)
	3 (1.-4. günler)	20 (1.-3. günler)	X	X	%30 (hasta)
11	5 (1. gün)	50 (1. gün)	%6.6 (siklus), %18.2 (hasta)	X	%9.5 (hasta)
	5 (1. gün)	75 (1. gün)	%3.8 (siklus), %15.2 (hasta)	X	%22.9 (hasta)
13	2.5 (1.-5. günler)	20 (1.-3. günler)	%26 (hasta)	%39.1 (hasta)	X
14	5 (1. gün)	50 (1. gün)	X	%29.4 (hasta)	X
17	5 (1. gün)	50 (1. gün)	X	%26 (siklus)	%11 (hasta)
Bizde	2.5 (1.-3. günler)	60 (1.gün)	%9.2 (siklus), %26.2 (hasta)	%5 (hasta)	%1.3 (hasta)

X: Bu parametreyle ilgili bilgi rapor edilmemiş veya hasta sayısı ya da oranı bildirilmemiş.

Tablo 4. İMA kemoterapisi sürecinde toksisiteye literatürde bildirilen hasta ölümlerinin oranları ve nedenleri.

Kaynak no	Protokol		Ölen hasta sayısı n (%)	Ölüm nedeni
	İfosfamid g/m ² /gün	Adriyamisin mg/m ² /gün		
10	1.5 (1.-4. günler)	20 (1.-3. günler)	-	-
	3 (1.-4. günler)	20 (1.-3. günler)	2 (2.5)	İki hasta sepsisten dolayı
11	5 (1. gün)	50 (1. gün)	1 (0.6)	Bir hasta sepsisten dolayı
	5 (1. gün)	75 (1. gün)	2 (1.3)	Bir hasta sepsis ve bir hasta nefrotoksisteden dolayı
14	5 (1. gün)	50 (1. gün)	2 (5.7)	Bir hasta sepsis ve bir hasta kardiyotoksisteden dolayı
15	2.5 (1.-3. günler)	60 (1.gün)	1 (2.5)	Bir hasta sepsisten dolayı
16	1.2 (1.-5. günler)	50 (1. gün)	-	-
17	5 (1. gün)	50 (1. gün)	1 (0.5)	Bir hasta sepsisten dolayı
18	2 (1.-5. günler)	25 (1.-3. günler)	-	-
20	5 (1. gün)	75 (1. gün)	1 (4.2)	Bir hasta trombositopeniye bağlı serebral hemorajiden dolayı

gözlenmedi. Ancak hastaların %96.2'sinde KBBK geliştiği ve %10 hastada bunun grade 3 düzeyinde olduğu görüldü.

İMA kemoterapisi sırasında gelişen SSS toksisitesi ifosfamidle ilgilidir ve %3-10 arasında bildirilmiştir.^{10,15,17} Ölüme neden olabilecek bu yan etkinin erken dönemde tanınması hayat kurtarıcı olmaktadır. Bu nedenle hastalar bilinç durumu açısından yakın takip edilmelidirler. Bu çalışmada değerlendirilen hastaların birinde (%1.3) gelişen SSS toksisitesi erken dönemde tanınarak ilaç infüzyonu durduruldu. Uygulanan hidrasyon ve diüretiklerle hastanın klinik tablosu düzeltildi.

Adriyamisinin neden olduğu kardiyomiyopati sonrasında gelişen ve tedaviye dirençli olan kalp

yetmezliği bu kemoterapi protokolünün önemli morbiditesidir. Bu durum çalışmalarda hastaların %2.5'ine varan oranlarda bildirilmiştir.^{11,15,17} Günümüzde bu yan etkinin üstesinden gelmek için ilacın verilmiş şekli, dozu ve proflakside kullanılacak değişik ilaçlarla ilgili çalışmalar mevcuttur.^{2,7-9} Özellikle profilakside kullanılan eritropoietinin kardiyoprotektif etkisiyle ilgili umut verici sonuçlar açıklanmıştır.^{7,8} Bu çalışmada bir hastada (%1.3) kardiyotoksisite gelişti ve bu hastada adriyamisin tedavi protokolünden çıkartıldı.

Sonuç

İMA kemoterapisi jinekolojik onkolojide özellikle uterin sarkomlarda ilk kemoterapi seçeneği

olarak kullanılmaktadır. Ancak toksisite profilinin kötü olması bu kombinasyonun uygulanmasını güçleştirmektedir. Doz azaltılmadan, uygulanma şekli ve tedaviye eklenecek olan profilaktik medikasyonlarla yeni İMA protokolleri geliştirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Keith R, Walter P. Cancer. Molecular Biology of The Cell. In: Gibbs S, ed. 4th ed. New York: 2002.p.1313-62.
2. Verschraegen C, Horowitz S. Cytotoxic drugs in gynecologic oncology. Cytotoxic Drug Therapy In Gynecological Oncology: Principles And Practice, Chapter 18, Péter Bösze, (Ed). CME J Gynecol Oncol 2002;6:319-43.
3. Hale ER, Lipshultz SE, Constine LS. Latent cardiac injury following the double-edged sword of chemotherapy and radiation. American Society and Clinical Oncology. 2005 Educational Book. In: Whippen D, ed. 41st Orlando: Annual Meeting; 2005. p.739-46.
4. World Health Organization (WHO), Scientific Group: Gestational Trophoblastic Disease, Geneva, WHO. Technical Report Series 1983. p.1-81.
5. Bookman M. Principles of chemotherapy in gynecologic cancer. In: Principles and Practice of Gynecologic Oncology. In: Hoskins WJ, Perez CA, Young RC, Barakat RR, Markman M, Randal ME, eds. 4th ed. Philadelphia: 2005. p: 461-87.
6. Nozaki N, Shishido T, Takeishi Y, Kubota I. Heart Failure: Modulation of Doxorubicin-Induced Cardiac Dysfunction in Toll-Like Receptor-2-Knockout Mice. Circulation 2004;110:2869-74.
7. Li L, Takemura G, Li Y, et al. Preventive effect of erythropoietin on cardiac dysfunction in doxorubicin-induced cardiomyopathy, Circulation 2006;113:535-43.
8. Fiordaliso F, Chimenti S, Staszewsky L, et al. A non-erythropoietic derivative of erythropoietin protects the myocardium from ischemia-reperfusion injury. Proc Natl Acad Sci U S A 2005;102:2046-51.
9. Liu X, Chua CC, Gao J, et al. Pifithrin- protects against doxorubicin-induced apoptosis and acute cardiotoxicity in mice. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2004;286:H933-H9.
10. Worden FP, Taylor JM, Biermann JS, et al. Randomized phase II evaluation of 6 g/m2 of ifosfamide plus doxorubicin and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) compared with 12 g/m2 of ifosfamide plus doxorubicin and G-CSF in the treatment of poor-prognosis soft tissue sarcoma. J Clin Oncol 2005;23:105-12.
11. Le Cesne A, Judson I, Crowther D, et al. Randomized phase III study comparing conventional-dose doxorubicin plus ifosfamide versus high-dose doxorubicin plus ifosfamide plus recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in advanced soft tissue sarcoma: A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. J Clin Oncol 2000;18:2676-84.
12. Stewart WP, Verweij J, Somers R, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor allows safe escalation of dose-intensity of chemotherapy in metastatic adult soft tissue sarcomas: A study of European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Group. J Clin Oncol 1993;11:15-21.
13. De Pas T, De Braud F, Orlando L, et al. High-dose ifosfamide plus adriamycin in the treatment of adult advanced soft tissue sarcomas: is it feasible? Ann Oncol 1998;9:917-9.
14. Sutton G, Blessing JA, Malfetano JH. Ifosfamide and doxorubicin in the treatment of advanced leiomyosarcomas of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study Gynecol Oncol 1996;62:226-9.
15. Barista I, Tekuzman G, Yalcin S, et al. Treatment of advanced soft tissue sarcomas with ifosfamide and doxorubicin combination chemotherapy. J Surg Oncol 2000;73: 12-6.
16. Huang HQ, Zhou ZM, Li YH, et al. Preliminary results of ifosfamide and doxorubicin regimen in treatment of patients with recurrent and metastatic nasopharyngeal carcinoma Ai Zheng 2002;21:409-11 (abst) (PMID: 12452022).
17. Schutte J, Mouridsen HT, Stewart W, et al. Ifosfamide plus doxorubicin in previously untreated patients with advanced soft tissue sarcoma. The EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Eur J Cancer 1990;26:558-61.
18. Leyvraz S, Zweifel M, Jundt G, et al. Long-term results of a multicenter SAKK trial on high-dose ifosfamide and doxorubicin in advanced or metastatic gynecologic sarcomas. Ann Oncol. 2006; [Epub ahead of print].
19. Piura B, Rabinovich A. Doxorubicin and ifosfamide-mesna in advanced and recurrent uterine sarcomas. Eur J Gynaecol Oncol 2005;26:275-8.
20. Dirix LY, van Meerbeeck J, Schrijvers D, et al. A phase II trial of dose-escalated doxorubicin and ifosfamide/mesna in patients with malignant mesothelioma. Ann Oncol 1994;5:653-5.
21. Greimel ER, Bjelic-Radisic V, Pfisterer J, Hilpert F, Daghhofer F, du Bois A. Randomized study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group comparing quality of life in patients with ovarian cancer treated with cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel. Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group. J Clin Oncol 2006;24:579-86.
22. O'Brien BJ, Rusthoven J, Rocchi A, et al. Impact of chemotherapy-associated nausea and vomiting on patients' functional status and on costs: survey of five Canadian centres. CMAJ 1993;149:296-302.
23. Ahn MJ, Lee JS, Lee KH, Suh C, Choi SS, Kim SH. A randomized double-blind trial of ondansetron alone versus in combination with dexamethasone versus in combination with dexamethasone and lorazepam in the prevention of emesis due to cisplatin-based chemotherapy. Am J Clin Oncol 1994;17:150-6.