

İLERİ EVRE TRANSİSYONEL HÜCRELİ KANSERLERDE GEMCİTABİN VE SİSPİLATİN PROTOKOLÜ UYGULANAN HASTALARDA GELİŞEN KEMİK İLİĞİ TOKSİSİTESİ

THE BONE MARROW TOXICITY OF GEMCITABINE PLUS CISPLATIN PROTOCOL IN ADVANCED TRANSITIONAL CELL CARCINOMA

GÜNLÜSOY B., ARSLAN M., ÇİÇEK S., NERGİZ N., MİNARECİ S., AYDER A.R.
SSK İzmir Eğitim Hastanesi Üroloji Kliniği, İZMİR

ABSTRACT

Objectives: Systemic chemotherapy is a standard treatment option for patients with transitional cell carcinoma with advanced disease or who have disease progression after initial local treatment. In advanced transitional cell carcinoma different chemotherapy protocols can be used. The combination of methotrexate, vinblastine, doxorubicine and cisplatin (MVAC) is one of the most widely used regimen with reported response rates of 35% to 70%. However this treatment is associated with significant toxicity. New chemotherapy protocols are begun to be used to increase the efficacy of chemotherapy and decrease toxicity. After it has been proved by pre-clinical studies that gemcitabine has synergistic effect with cisplatin, gemcitabine has been started to be used in many cancer types' therapy, including bladder cancer. In this study we gave Gemcitabine+Cisplatin (GC) chemotherapy protocol to 13 advanced transitional cell carcinoma patients and we evaluated the bone marrow toxicity due to chemotherapy.

Material and Methods: Between May 2001 and May 2002 in our clinic we used GC chemotherapy protocol in 13 male patients who had advanced transitional cell carcinoma. Mean age value was 67 (range between 52 and 79). Of these 13 patients 2 had liver metastasis, 2 had pulmonary metastasis, 1 had bone metastasis and 3 had local invasion. We gave neoadjuvant chemotherapy to 3 patients adjuvant chemotherapy to 2 patients. According to TNM classification 5 patients were stage T4N3M1, 7 patients were T3bN0M0 and 1 patient was T3bN1M0. We gave 4 cycles chemotherapy -one cure is 28 days- to all of the patients. On the 1st, 8th and 15th days we gave gemcitabine 1000 mg/m² and on the 2nd day we gave cisplatin 70 mg/m².

We analyzed the hemograms, liver function tests and renal function tests of every patient before and after the treatment. Granulocyte stimulation factors, granulocyte –macrophage stimulation factors, RBC transfusion and platelet transfusion were given to patients with anemia, leucopenia and thrombocytopenia. All the adverse effects during chemotherapy were noted and body temperatures of the patients were followed up. The toxicities were evaluated according to WHO toxicity criters.

Results: In 3 patients (23%) bone marrow toxicity was observed. Gastrointestinal adverse effects were seen in 4 patients (30%) during chemotherapy. In patients with bone marrow toxicity, 1 patient had grade 4, 2 patients had grade 3 thrombocytopenia and 1 patient had grade 3 anemia. One patient died because of cardio-pulmonary arrest.

Conclusion: GC chemotherapy protocol is a very tolerable and effective treatment for transitional cell carcinoma; with less bone marrow toxicity.

Key Words: Advanced transitional cell carcinoma, chemotherapy, toxicity, bone marrow

ÖZET

Sistemik kemoterapi, lokal tedavi sonrası progresyon gösteren veya ilerlemiş hastalığı olan değişici epitel hücreli kanserli (DEHK) hastalarda standart tedavi yöntemidir. Yaptığımız bu çalışmada ileri evre DEHK'li mevcut 13 hastaya uygulanan Gecitabin+Sispilatın (GS) kemoterapi protokolünün kemik iliğine (k.i.) toksik yan etkileri değerlendirildi.

Mayıs 2001-Mayıs 2002 tarihleri arasında kliniğimizde ileri evre DEHK mevcut 13 erkek hastaya GS kemoterapi protokolü başlandı. Hastaların ortalama yaşı 67 (52-79) idi. 13 hastanın; 2'sinde karaciğer metastazı, 2'sinde akciğer metastazı, 1'inde kemik metastazı, 3'ünde lokal invazyon mevcuttu. Radikal sistektomi planlanan 3 hastaya neoadjuvan, 2 hastaya ise radikal sistektomi sonrası adjuvan kemoterapi verildi. TNM sınıflandırmasına göre 5 hasta T4N3M1, 7 hasta T3bN0M0 ve 1 hasta T3bN1M0 idi. Hastalara 28 günlük kürler şeklinde toplam 4 kür tedavi verildi. Kür tedavisi 1., 8., ve 15. günlerde 1000 mg/m² ye gecitabin ve kürün 2. günü 70 mg/m² sispilatın şeklinde verildi.

Dergiye Geliş Tarihi: 22.10.2002

Yayına Kabul Tarihi: 01.07.2003 (Düzeltilmiş hali ile)

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası tüm hastalardan hemogram, karaciğer fonksiyon testleri ve böbrek fonksiyon testleri için kan alındı. Anemi, lökopeni ve trombositopenisi gelişen hastalara granülosit stimüle edici faktörler, granülosit-makrofaj stimüle edici faktör, eritrosit süspansiyonu ve trombosit süspansiyonları destek amacıyla verildi. Kemoterapi süresinde gelişen toksik yan etkiler kaydedildi ve ateş takibi yapıldı. Kemoterapiye bağlı gelişen toksisite WHO (Dünya Sağlık Örgütü) toksisite kriterlerine göre değerlendirildi.

WHO'nun toksisite kriterlerine göre 3 hastada (%23) k.i. toksisitesi saptandı. 4 hastada (%30) kemoterapi süresince gastrointestinal yan etkiler görüldü. Kemik iliği toksisitesi gelişen hastalardan birinde grade 4, ikisinde grade 3 lökopeni, 2 hastada grade 3 nötropeni, 2 hastada grade 3 trombositopeni ve 1 hastada grade 3 anemi görüldü. 1 hastada kardiyopulmoner arreste bağlı ekzisiz görüldü.

GS kemoterapi protokolü DEHK'li hastalarda tolere edilebilir, düşük kemik iliği toksisiteli ve etkili bir kemoterapi yöntemidir.

Anahtar Kelimeler: İleri evre DEHK, kemoterapi, toksisite, kemik iliği

GİRİŞ

Metastatik DEHK agresif seyreden ve tedavi edilmediği takdirde ortalama yaşam süresi 3-6 ayı geçmeyen bir hastalıktır¹. Lokal invaziv ve metastatik DEHK'in uzun süreli bir yaşam için tek tedavi seçeneği sistemik kemoterapidir. Hastalığa bağlı ölüm hızı son 20 yılda düşmeye başlamıştır². Bu durum muhtemelen erken tanı ve tedavi, immün BCG'nin yaygın kullanımı ve kasa invaze tümörlerde sistektominin erken uygulanmasına bağlıdır². Sispilatin tabanlı kemoterapi rejimleri (özellikle MVAC), son zamanlarda bir intergrup çalışmasında sispilatinin tek başına kullanımının avantajını ortaya koymadan önce, altın standart olarak kabul edilmekteydi³. Çok yaygın kullanılan MVAC kemoterapi protokolünün başarıları %35-70 arasındadır^{4,5}. MVAC tedavisi ile ilgili yapılan geniş çalışmalarda uzun dönemde bu hastaların büyük bir çoğunluğunun nüks hastalıkla karşılaştığı ve bölgesel yayılım olan hastaların sadece %5'inin kanserden kurtulabildiği ortaya konmuştur⁶.

MVAC tedavisinin miyelosupresyon, renal toksisite, nörotoksisite, ototoksisite, kardiyotoksisite ve gastrointestinal toksisite gibi belirgin toksik yan etkileri geniş kullanımını kısıtlamaktadır. Bu nedenle bir grup ajanın etkisi araştırılmış ve özellikle gemsitabin ve paklitaksel ön plana çıkmıştır⁷.

Yaptığımız bu çalışmada ileri evre DEHK mevcut 13 hastada uygulanan Gemcitabine+Sispilatin (GS) kemoterapi protokolünün kemik iliği toksisitesi değerlendirilmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Mayıs 2001-Mayıs 2002 tarihleri arasında kliniğimizde ileri evre DEHK mevcut 13 erkek hastaya GS kemoterapi protokolü uygulandı.

Hastaların ortalama yaşı 67 (52-79) idi. On üç hastanın; 2'sinde karaciğer metastazı, 2'sinde akciğer metastazı, 1'inde kemik metastazı, 3'ünde lokal invazyon, 3'üne neoadjuvan kemoterapi ve 2'sine adjuvan kemoterapi verildi. TNM sınıflandırmasına göre 5 hasta T4N3M1, 7 hasta T3bN0M0 ve 1 hasta T3bN1M0 idi. Hastalara 1. gün, 8. gün ve 15. günlerde 1000 mg/m²'ye gemsitabin ve 2. gün 70 mg/m²'ye sispilatin verildi. Yirmi sekiz günlük kürler şeklinde toplam 4 kür tedavi verildi.

Tedavi öncesi ve tedavi verileceği günlerde hastalardan hemogram, KCFT (karaciğer fonksiyon testleri), BFT (böbrek fonksiyon testleri) çalışılması için kan alındı. Tedavi öncesi anemisi olan hastalara (hemoglobin: 9.5'ten düşük) taze kan transfüzyonu yapıldı. Tedavi sırasında veya sonrasında lökopeni ve trombositopeni gelişen hastalara lökopeni için granülosit stimüle edici faktörler (filgrastim, molgramostim) 0.5 MU/kg/gün (5µg/kg/gün) subkutan uygulandı ve trombositopenisi olan hastalara ise trombosit süspansiyonları ile destek tedavisi verildi. Kemoterapi ilaçlarına bağlı bulantı-kusmalarda 5HT₃ reseptör antagonisti ilaçlar (ondansetron, granisetron) (2×3 mg/gün IV.-PO.) uygulandı. 37.5 °C ateş gelişen 5 hastaya (%39) periferik soğutma yapıldı. Buna rağmen ateşi yükselmeye devam eden (38.5 °C ve üstü) ve nötropeni saptanan 2 hastaya (%15) nötropenik ateş tanısı konularak idrar ve kan kültürleri alındıktan sonra hastalara ampirik antibiyotik tedavisi parenteral yoldan başlandı. Antipiretik olarak parasetamol (3×500 mg/gün PO.) uygulandı. Multipl vitamin kompleksleri (1×1/gün PO.) kemoterapi alan beslenmesi bozuk hastalara vitamin ve mineral desteği açısından verildi. 54 yaşındaki 1 hastamızda 3. kür sonunda kemoterapiden bağımsız, kardiopul-

moner arreste bağlı eksitus gelişti. Kemoterapiye bağlı gelişen toksisiteler WHO (Dünya Sağlık Örgütü) toksisite kriterlerine göre değerlendirildi (Tablo 1).

BULGULAR

WHO toksisite kriterlerine göre 3 hastada (%23) kemik iliği toksisitesi saptandı. Bunlardan 1. hastada grade 4 lökopeni, grade 3 nötropeni, grade 3 trombositopeni ve grade 3 anemi gelişti. İkinci hastada grade 3 lökopeni ve trombositopeni gelişti. Üçüncü hastada ise grade 3 lökopeni ve grade 3 nötropeni gelişti (Tablo 2). Kemoterapi süresince 4 hastada (%30) ise gastrointestinal yan etkiler görüldü. Antiemetik ilaç verilmesine rağmen 2 hastada (%15) şiddetli bulantı-kusma gözlemlendi. 1 hastada (%7) kardiopulmoner arreste bağlı eksitus görüldü.

TARTIŞMA

İlerlemiş üroepitelyal kanserlerin tedavisinde gemsitabin yeni geliştirilen sitotoksik ilaçlardan biridir. Gemsitabin ve sispilatin kombine tedavi protokolü, klasik MVAC tedavisinden daha az toksisite ve eşit etkinliğe sahip yeni bir tedavi alternatifidir. Gemsitabinin prelinik çalışmalarda sispilatin ile sinerjik etki gösterdiğinin kanıtlanmasından sonra mesane kanserleri dahil olmak üzere değişik tümör tiplerinde kullanımı gündeme gelmiştir⁸.

Gemsitabin metotreksat ve sitozin arabinosid gibi antimetabolit sınıfı kemoterapötik ajanlardır. Aktif metabolitleri gemsitabin difosfat ve trifosfat hücre içinde gemsitabinin deoksisisitidin kinaz enzimi ile fosforilize edilmesi ile oluşur. Gemsitabinin etkileri gemsitabin metabolitlerinin yüksek hücre içi konsantrasyonlarının malin hücrelerde sağlanması ile artırılabilir⁹. Bu sayede DNA üzerinde diğer kanser ilaçlarında nadiren

görülen sinerjik ve gecikmiş etkiler ortaya çıkar. Gemsitabinin plazma proteinlerine bağlanması minimaldir ve kısa infüzyonlardan sonra dokularda ileri derecede dağılmazlar¹⁰. İlacın temizlenmesinde kan, karaciğer, ve böbrekler başta olmak üzere birçok organ etkilidir, bu nedenle ilacın eliminasyon yarı ömrü kısadır.

Gemsitabin monoterapi tedavisinde cevap %20-30 civarındadır^{11,12}. Sispilatin içerikli tedavileri tolere edemeyen hasta gruplarında gemsitabin monoterapisi palyatif tedavi düşünülen hastalarda uygun bir alternatiftir. Özellikle monoterapi rejimi 2. grup kemoterapötiklere cevap vermeyen veya agresif tedavi rejimlerini daha fazla tolere edemeyen grupta kullanılabilir¹³. Bu hastalar 70 yaşın üzerinde, bozulmuş böbrek fonksiyonu olan ve belirgin morbiditesi olan gruptur¹⁴. Özellikle standart kemoterapi protokollerine dirençli karaciğer metastazları olan hastalarda tam cevap alınması cesaret vericidir¹⁵. Yapılan bir çalışmada sispilatin ile kombine tedavi sonucu %41 civarında tam cevap elde edilmiştir ve ortalama sağ kalım 14.3 ay olarak saptanmıştır⁶. Güneybatı Onkoloji Grubu lokal ilerlemiş rezeke edilemeyen veya inoperabl mesane kanserlerinde gemsitabin, paklitaksel ve karboplatin kombine tedavisi radyoterapi öncesi değerlendirilmiş ve radikal cerrahi öncesi neoadjuvan tedavi protokollerde kullanımı için çok merkezli çalışmalar başlatılmıştır³.

Bizim çalışma grubumuzdaki hastalar arasında 5 hasta metastatik DEHK, 3 hasta lokal invaziv DEHK, 3 hastaya neoadjuvan kemoterapi ve 2 hastaya adjuvan kemoterapi verildi. Çalışmanın amacı, adjuvan tedavinin sağkalıma etkisini ve hastalarda gelişen yan etkileri değerlendirmektir.

Toksiste	Grade 0 (Yok)	Grade 1 (Hafif)	Grade 2 (Orta)	Grade 3 (Ciddi)	Grade 4 (Hayatı Tehdit Eden)
Hematolojik					
Hb (gr/dl)	≥ 11	9.5-10.9	8.0-9.4	6.5-7.9	< 6.5
WBC (1000/mm ³)	≥ 4	3.0-3.9	2.0-2.9	1.0-1.9	< 1.0
PMNL (1000/mm ³)	≥ 2	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	< 0.5
Plt (1000/mm ³)	≥ 100	75-99	50-74	25-49	< 25
Kanama		Peteşi	Hafif kan kaybı	Önemli kan kaybı	Ciddi kan kaybı

Tablo 1. WHO (Dünya Sağlık Örgütü) hematolojik toksisite kriterleri

	Lökopeni	Nötropeni	Trombositopeni	Anemi
1. hasta	Grade 4	Grade 3	Grade 3	Grade 3
2.hasta	Grade 3		Grade 3	
3.hasta	Grade 3	Grade 3		

Tablo 2. WHO'nun toksisite kriterlerine göre hastalarda görülen hematolojik yan etkiler

Gemcitabin monoterapisinde toksik etkiler genellikle hematolojiktir, özellikle nötropeni ve trombositopeni görülür. Bulantı, kusma, döküntü gibi non-hematolojik toksisiteler grade 3-4 düzeyinde görülebilir. Uygun tedavi ile semptomatik olarak düzelirler. Gemcitabin ve sispilatin kombinasyonu beklenildiği gibi hematolojik toksisiteyi artırır. Klinik çalışmalarda nötropeni ve trombositopeni grade 3-4 toksisite halinde görülmektedir. Non-hematolojik olarak en sık bulantı, kusma grade 3-4 görülmesine rağmen, tedavi süresince verilen serotonin antagonisti antiemetiklerle sorun giderilmektedir¹⁶⁻¹⁸. Gemcitabinin farmakolojik ve toksik profilleri geniş preklinik ve faz 1 ve faz 2 klinik çalışmalarla saptanmıştır^{9,10,19,20}. Gemcitabin tedavisinde saç dökülmesi nadirdir. Ilımlı bir miyelosupresyon ve düşük oranda mukozit, gastrointestinal yan etki görülür². Yapılan bir çalışmada hastaların %53'ünde beyaz hücre supresyonu, %53'ünde anemi, %20'sinde trombositopeni, %27'sinde non-hematolojik toksisite, %60 ateş ve %40'ında kusma görülür². Doza bağlı hematolojik toksisite haftada 1370 mg/m² alan hastalarda görülmüştür. GS protokolü, MVAC tedavisine oranla daha az toksik ve uygun bir alternatif tedavi olmasına rağmen uzun dönem sonuçları kesinleşmemiştir. Bunun yanı sıra sistektomi sonrası adjuvan kemoterapinin etkinliğini araştırmak için operasyon sonrası hemen kemoterapi veya gecikmiş kemoterapiyi karşılaştıran çalışmalar hazırlanmaktadır. Sonuç olarak GS kemoterapi protokolü DEHK'te tolere edilebilir düşük kemik iliği toksisitesi ile etkili bir tedavi yöntemidir.

KAYNAKLAR

- 1- **Maase H:** Current and future perspectives in advanced bladder cancer. *Seminars In Oncology*. 29-1; 3-14, 2002.
- 2- **Vogelzeng NJ and Stadler WM:** Gemcitabine and other new chemotherapeutic agents for the treatment of metastatic bladder cancer. *Urology*. 53: 243-250, 1999.
- 3- **Hussain M, Vaishampangen V and Smith DC:** Novel Gemcitabine-containing triplets in the management of urothelial cancer. *Seminars In Oncology*. 29-1; 20-24, 2002.
- 4- **Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI and et al:** Methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *Cancer*. 64: 2448-2458, 1989.
- 5- **Loehrer PJ, Einhorn CH, Elson PJ and et al:** A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma. *J Clin Oncol*. 10: 1066-1073, 1992.
- 6- **Kaufman D, Ragheuan D, Carducci M and et al:** Phase II trial of gemcitabine plus cisplatin in patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncology*. 18: 1321-1327, 2000.
- 7- **Roth BJ:** Chemotherapy for advanced bladder cancer. *Semin Oncol*. 23: 633-644, 1996
- 8- **Peters GJ, Bergman AM, Ruis Von Heperen VW and et al:** Interaction between cisplatin and gemcitabine in vitro and in vivo. *Semin Oncol*. 22: 72-79, 1995.
- 9- **Planhett W, Huang P, Xuy Z et al:** Gemcitabine: Metabolism, mechanism of action and self potentiation. *Semin Oncol*. 22: 3-10, 1995.
- 10- **Abbruzzese JL, Grunewald R, Weeks EA and et al:** A phase I clinical, plasma and cellular pharmacology study of gemcitabine. *J Clin Oncol*. 9: 491-498, 1991.
- 11- **Pollera CF, Ceribelli A, Crecco M, et al:** Weekly gemcitabine in advanced bladder cancer. *Ann Oncol*. 5: 182-184, 1994
- 12- **Moore MJ, Tannock IF, Ernst DS and et al:** Gemcitabine: A promising new agent in the treatment of advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol*. 15: 3441-3445, 1997.
- 13- **Lorusso V, Pollera CF, Antimi M et al:** A phase II study of gemcitabine in patients with TCC of urinary tract previously treated with platinum. *Eur J Cancer*. 34: 1208-12, 1998.
- 14- **Moore MJ, Tennock IF, Ernst DS et al:** Gemcitabine: A promising new agent in the treatment of advanced urethelial cancer. *J Clin Oncol*. 15: 3441-458, 1997.
- 15- **Stadler WM, Kuzel TM, Roth B and et al:** Phase II study of single agent gemcitabine in previously untreated patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 15: 3394-3398, 1997.
- 16- **Moore MJ, Winkist EW, Murry N et al:** Gemcitabine plus cisplatin, an active regimen in

- advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol.* 17: 2876-81, 1999.
- 17- **Lorusso V, Manziare C, De Vita F et al:** Gemcitabine plus cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urinary tract. *J Urol.* 164: 53-56, 2000
- 18- **Khaled HM, Hamza MR, Mansour O et al:** A phase II study of gemcitabine plus cisplatin chemotherapy in advanced bilharzial bladder carcinoma. *Eur J Cancer.* 36: S34-S37, 2000.
- 19- **Grunewald R, Abbruzzese R, Weeks EA and et al:** Saturation of 2', 2'-difluorodeoxycytidine 5- triphosphate accumulation by mononuclear cells during a phase I trial of gemcitabine. *Cancer Chemother Pharmacol.* 27: 258-262, 1991.
- 20- **Green MR:** Gemcitabine: Safety overview. *Semin Oncol.* 23: 32-35, 1996.