

# Kemoterapi Alan Kanserli Hastalarda Toksik Polinöropati Gelişimi

Ülkü Türk Börü \*, Çiğdem Çemberci \*\*, Nilay Padir \*, Adnan Bilgiç \*, Mustafa Taşdemir \*\*\*

\*Dr Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, \*\*Via Hospital Nöroloji Kliniği,

\*\*\*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı

## ÖZ

**Amaç:** Kanseri ilaçlarının toksik etkilerine bağlı polinöropatilerin gelişme oranı ilaçlara göre değişkenlik göstermektedir. Bu çalışmada, taksan ve platin grubu kemoterapi alan hastalarda, ilaca bağlı toksik polinöropati gelişimi oranını belirleme amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmaya taksan (doketaksel ve paklitaksel) ve platin (karboplatin ve sisplatin) alan hastalar alındı. Tüm hastalar klinik ve elektrofizyolojik olarak tedavi öncesi ve sonrası ilaca bağlı polinöropati açısından değerlendirildi. Polinöropati tespit edilen hastalarda anti-Yo, anti-Hu, anti-Ma2/Ta antikörlerine bakıldı.

**Bulgular:** Toplam 123 hasta çalışmaya dâhil edildi. Yirmi iki tane (%17,8) hasta çalışmayı tamamlayamadan öldü. Tedavi almadan önce 12 hastada (%9,8) kansere bağlı polinöropati tespit edildi. Ölen ve tedavi öncesi kansere bağlı polinöropati gelişen toplam 34 hasta çalışmadan çıkarıldı. Kalan 89 hasta tedaviye alındı. Tedavi sonrası 50 hastada (%56,2) klinik ve elektrofizyolojik olarak kemoterapiye bağlı polinöropati tespit edildi. Paklitaksel+karboplatin alan 56 hastanın 33'ünde (%58,9) toksik polinöropati gelişti. Doketaksel+sisplatin alan 20 hastanın 10'unda (%50) toksik polinöropati gelişti. Her iki grup arasında polinöropati oluşturma açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. Her iki grupta da polinöropati gelişimi kümülatif doz ile ilişkili olarak bulundu.

**Sonuç:** İlaça bağlı gelişen toksik polinöropati paklitaksel ve doketaksel grubunda oldukça yüksek oranda gözlenmektedir. Bu sonuçlar bize doz yükseldikçe polinöropati gelişme oranı arttığını göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** ilaç tedavisi, karboplatin, polinöropatiler, taksan

## ABSTRACT

### Chemotherapy Induced Toxic Polyneuropathy in Cancer Patients

**Objective:** It was shown that rate of occurrence of toxic polyneuropathy secondary to drugs used in cancer treatment, can show differences among cancer drugs. We aimed to evaluate chemotherapy induced toxic polyneuropathy in cancer patients who received taxane and platin.

**Material and Methods:** We enrolled all patients who received taxane (docetaxel and paclitaxel) and platin (carboplatin and cisplatin). Each patient was evaluated clinically and electrophysiologically in terms of polyneuropathy before and after the treatment. In the patients with toxic polyneuropathy anti-Yo, anti-Hu, anti-Ma2/Ta antibodies were measured.

**Results:** Totally 123 patients were included in the study. 22 of the patients (17.8%) died during the treatment. Twelve patients (9.8%), clinically and electrophysiologically was diagnosed with polyneuropathy before the treatment. Thirty-four patients, who died or had polyneuropathy due to cancer before treatment were excluded from the study. Remaining 89 patients were included to the study. Following treatment, 50 of 89 patients (56.2%) had toxic polyneuropathy due to chemotherapy. 33 of 56 patients (58.9%) who were treated with paclitaxel +carboplatin had toxic polyneuropathy. 10 of 20 patients (50%) who received docetaxel+cisplatin had toxic polyneuropathy. There was no statistically significant difference between two groups in terms of inducing polyneuropathy. The risk of polyneuropathy in both groups were found to be related to the cumulative dose.

**Conclusion:** Drug induced toxic polyneuropathy was found fairly high in patients who were treated with taxane and platin. The study pointed out that the toxic polyneuropathy rate is related to cumulative dose.

**Keywords:** carboplatin, drug therapy, polyneuropathies, taxane

## GİRİŞ

Periferik nöropatinin nedenlerinden biri de, sinir sisteminin toksik kimyasallara maruziyetidir. Kanseri

tedavisinde kullanılan ilaçlar yüksek oranda toksik polinöropatilere neden olabilmektedir. Sistemik kemoterapi alan olgularda, periferik nöropati, kan beyin bariyerinin koruyucu etkisi olmamasından dolayı

**Alındığı Tarih:** 23.07.2015

**Kabul Tarihi:** 28.09.2015

**Yazışma adresi:** Ass. Nilay Padir, Şemsi Denizler Cad. E-5 Karayolu Cevizli Mevkii, 34890-Kartal-İstanbul

**e-posta:** npadir85@gmail.com

daha sık görülür. Hem motor hem de duyuşal lifler tutulabilir. Kanser hastalarında polinöropati saptandı-ğında, paraneoplastik bir periferik nöropati ile uygulanan antineoplastik ajanlara bağı gelişmiş bir periferik nöropati ayırımının yapılması önemlidir <sup>(1-3)</sup>.

Paklitaksel, vinkristin, eribulin mesilat, iksabepilon gibi ajanların kullanımı sonrasında onkoloji hastalarında periferik polinöropati gelişimi, patofizyolojisi ve prognozu üzerine yapılan çalışmalar bu ilaçların kanser hastalarındaki yan etkileri ve tedavi yöntemlerine yeni bir bakış açısı kazandırmaya çalışmaktadır <sup>(2-7)</sup>.

Bu çalışmada, hastanemiz onkoloji polikliniğine başvuran ve kanser tanısı alan hastalarda, taksan ve platin grubu antineoplastik ilaçlar ile yapılan kemoterapiye bağı toksik polinöropati gelişme oranı araştırıldı.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, prospektif, açık çalışma olarak düzenlendi. Hastanemizin onkoloji polikliniğine Ekim 2010-Ağustos 2011 tarihleri arasında başvurmuş, kanser tanısı almış, taksan-platin grubu antineoplastik ilaç başlanacak olan tüm hastalar çalışmaya dâhil edildi. On sekiz yaş üstü olan, çalışmaya katılmayı ve tedavi öncesi ve sonrası EMG yaptırmayı kabul eden ve taksan-platin grubu antineoplastik ilaç başlanacak olan tüm hastalar alındı. Çalışmayı kabul etmeyen, diyabetes mellitus, üremi, tiroid hastalığı olan, polinöropati yapabilecek sistemik hastalığa sahip olan hastalar ve ışın tedavisi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Bu çalışma için yerel etik kuruldan izin alındı.

Çalışmaya dâhil edilen tüm hastaların yaş, cinsiyet, tedavi almadan önceki ve tedavi sonrası yapılan nörolojik muayeneleri, metastaz olup olmadığı, kanser türleri kaydedildi. EMG bulguları ve kullandığı ilaçların dozları kaydedildi. Toksik polinöropatinin şiddetinin değerlendirilmesinde WHO sınıflaması kullanıldı <sup>(8)</sup>. Muayenede polinöropati bulgusu olsun veya olmasın, tüm hastalara, subklinik polinöropati varlığını da göstermek amacıyla, kliniğimiz EMG laboratuvarında standart polinöropati taraması yapıldı. Standart polinöropati protokolu ile ulnar sinir duyuşal ve motor, sağ peroneal sinir motor ve sol sural

sinir duyuşal sinir ileti incelemesi ve ayrıca alt ve üst ekstremitelerde, altta tibialis anterior, üstte ise biceps kasından kısa iğne elektromiyografi yapıldı. EMG cihazı olarak iki kanallı Nihon Kohden MEB 9400 kullanıldı. Toksik polinöropati geliştiği tespit edilen hastalarda paraneoplastik polinöropatiyi dışlamak amacı ile paraneoplastik antikor paneli yollandı (anti-Yo, anti-Hu, anti-Ma2/Ta).

Hastalar aldıkları ilaçlara göre, paklitaksel + karboplatin, doketaksel + karboplatin, doketaksel + sisplatin, doketaksel ve karboplatin olarak gruplara ayrıldı. Kemoterapi aldıktan sonra hastaların nörolojik muayenesi, WHO derecelendirilmesi ve elektrofizyolojik olarak periferik polinöropati taraması yine yapıldı.

Paklitaksel, sisplatin, doketaksel ve karboplatinin kümülatif dozlarının toksik polinöropati oluşturma üzerindeki etkileri hesaplanarak karşılaştırıldı.

## İstatiksel Analiz

Sıklık dağılımları hesaplandı. Kategorik değişkenlerin analizinde ki-kare testi kullanıldı. Ortalamaların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak alındı.

## BULGULAR

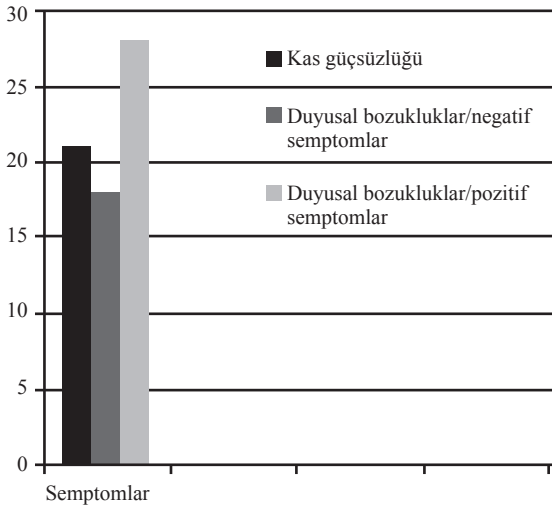
Bu çalışmaya toplam 123 hasta alındı. Hastaların yaşları 20 ile 82 arasındaydı. Hastaların 54'ü kadın (%43,9), 69'u erkekti (%56,1). Hastaların yaş ortalaması  $58.2 \pm 10,8$ 'di. Yüz yirmi üç hastanın 58'i (%47,2) akciğer kanseri, 33'ü (%26,8) over kanseri, 7'si (%5,7) baş boyun kanseri, 6'sı (%4,9) meme kanseri, 5'i (%4,1) özofagus kanseri, 14'ü (%11,4) diğer kanser türlerindendi. Hastaların 48'inde (%39) metastaz saptanırken, 75'inde (%61) metastaz yoktu (Tablo 1).

**Tablo 1. Tedavi sonrası kanser türleri ve polinöropati ilişkisi.**

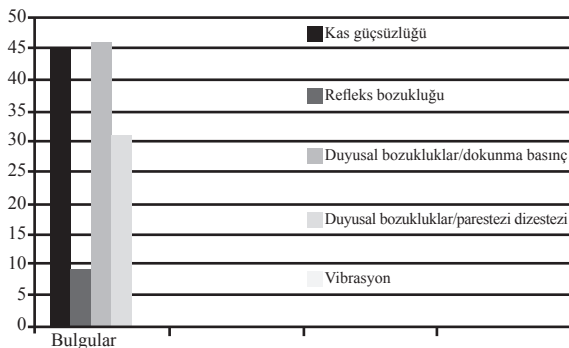
Kanser türü	Tedavi sonrası polinöropati gelişen hastalar (n=50)
Akciğer kanseri (n=58)	28
Over kanseri (n=33)	11
Meme kanseri (n=6)	4
Baş-boyun kanseri (n=7)	1
Özofagus kanseri (n=5)	1
Diğer kanserler (n=14)	5

Kemoterapisi tamamlanmadan ilk 6 ayda 22 (%17,8) hasta öldü. Bu hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tedaviden önce polinöropati gelişen hasta sayısı 12 (%9,8) idi. Bu çalışmada, ilaca bağlı gelişen polinöropatinin araştırılması amaçlandığından tedaviden önce polinöropati gelişen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Kalan polinöropatisi olmayan toplam 89 hasta tedavi aldı.

Tedavi sonrası toksik polinöropati semptomları değerlendirildiğinde, en sık negatif semptomlar (18, %20,2) ve pozitif (28, %31,4) gibi duyuşal semptomlar görüldü. Bunu sıklık sırasına göre, kas güçsüzlüğü (21, %23,5) ve otonomik semptomlar (7, %7,8) izlemektedir. Bunların tedavi sonrası, tedavi öncesine göre daha çok olduğu görüldü (Şekil 1). Nörolojik muayene bulgularında, en sık duyu bozukluğu (dokunma basınç: 9, %10,1 ve parestezi-dizestezi: 46, %51,6) ve refleks azalması veya kaybı (45, %50,5) görüldü. Bunu sırayla vibrasyonda azalma (31, %34,8) ve kas güçsüzlüğü (21, %23,5) izlemektedir. Tedavi sonrası



Şekil 1. Tedavi sonrası PNP gelişen hastalarda semptomlar.



Şekil 2. Tedavi sonrası PNP gelişen hastalarda bulgular.

bu bulguların 3 kata yakın artış göstermekte olduğu gözlemlendi (Şekil 2).

Kansere bağlı polinöropati saptanan hasta sayısı 12 (%9,8) idi. Kemoterapi alan 89 hastanın, 50 (%56,2) sinde de ilaca bağlı polinöropati tespit edildi. Toksik polinöropati geliştiği tespit edilen bu 50 hastadan yollanan paraneoplastik antikor paneli negatif geldi (anti-Yo, anti-Hu, anti-Ma2/Ta).

Tedavi öncesi ile sonrası, polinöropati gelişmesi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p=0,438$ ).

Paklitaksel+karboplatin alan 56 hastanın 33'ünde (%58,9) , paklitaksel + sisplatin alan 4 hastanın 2 sinde (%50), doketaksel + sisplatin alan 20 hastanın 10'unda (%50), sisplatin alan 4 hastanın 2'sinde (%50), doketaksel alan 4 hastanın 2'sinde (%50) ve paklitaksel alan 1 hastada (%100), tedavi sonrası polinöropati geliştiği saptandı. Doketaksel + sisplatin tedavisi alan ve paklitaksel + karboplatin alan grup polinöropati oluşturması açısından karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,788$ ) (Tablo 2).

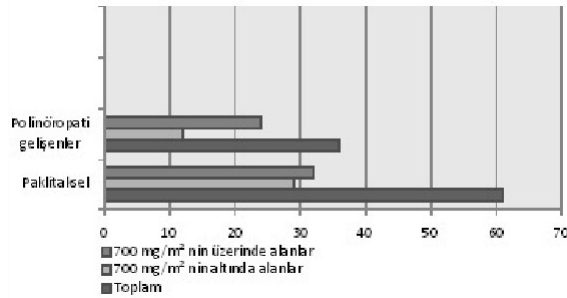
Tablo 2. Tedavi alan 89 hastada aldıkları ilaçlar ve polinöropati gelişimi.

Tedavi	Polinöropati yok	Polinöropati var	Toplam
Doketaksel+Sisplatin	10	10	20
Paklitaksel+Karboplatin	23	33	56
Paklitaksel+Sisplatin	2	2	4
Sisplatin	2	2	4
Doketaksel	2	2	4
Paklitaksel	-	1	1
Toplam	39	50	89

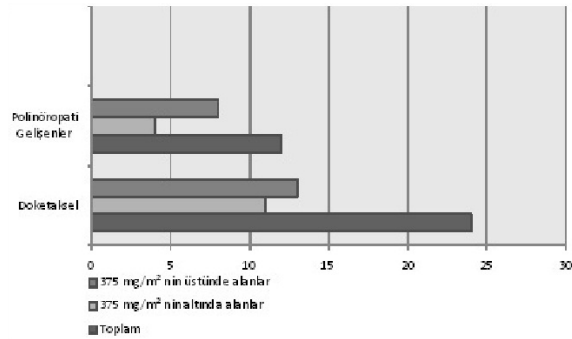
Hastalara verilen paklitaksel dozu 175 mg/m<sup>2</sup> idi. Metrekare başı kümülatif dozlar hesaplanarak, 700 mg/m<sup>2</sup> üzeri ve altı olmak üzere paklitaksel alan hastalar 2 gruba ayrıldı. Kümülatif dozun, polinöropati oluşturulmasına etkisi olup olmadığı araştırıldı. 700 mg/m<sup>2</sup> altında paklitaksel alan 29 hastanın 12 (%41,4)'sinde, 700 mg/m<sup>2</sup> üzerinde paklitaksel alan 32 hastanın 24'ünde (%75), polinöropati saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,002$ ) (Şekil 3).

Hastalara verilen doketaksel dozu 75 mg/m<sup>2</sup> idi. Met-

rekare başı, kümülatif dozlar hesaplanarak  $375 \text{ mg/m}^2$  üzeri ve altı olmak üzere doketaksel alan hastalar 2 gruba ayrıldı.  $375 \text{ mg/m}^2$  altında doketaksel alan 11 hastanın 4 (%36,4)'ünde,  $375 \text{ mg/m}^2$  üzerinde doketaksel alan 13 hastanın 8 (%61,5)'inde polinöropati saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,146$ ) (Şekil 4).

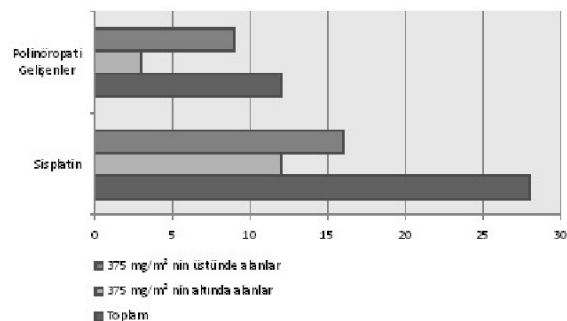


Şekil 3. Paklitaksel kümülatif doz, polinöropati ilişkisi.



Şekil 4. Doketaksel kümülatif doz, polinöropati ilişkisi.

Hastalara verilen sisplatin dozu  $75 \text{ mg/m}^2$  idi. Toplam kümülatif dozlar hesaplanarak,  $375 \text{ mg/m}^2$  üzeri ve altı olmak üzere sisplatin alan hastalar, 2 gruba ayrıldı. Kümülatif dozun, polinöropati oluşturulmasına etkisi olup olmadığı araştırıldı.  $375 \text{ mg/m}^2$  altında sisplatin alan 12 hastanın 3 (%25)'ünde,  $375 \text{ mg/m}^2$  üzerinde sisplatin alan 16 hastanın 9 (%56,2)'unda polinöropati saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,066$ ) (Şekil 5).



Şekil 5. Sisplatin kümülatif doz, polinöropati ilişkisi.

Çoklu ve tek sisplatin tedavisi alan toplam 31 hastanın 17'sinde (%54,8) polinöropati saptandı. Doketaksel + sisplatin ile tek başına sisplatin tedavisi karşılaştırıldığında, polinöropati yapma açısından aralarında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0,516$ ).

Karboplatin tedavisi alan toplam 63 hastanın 40'ında (%63,5) polinöropati saptandı. Hastalara verilecek karboplatin dozu AUC 5'ten hesaplandı. Bu nedenle dolayı kümülatif doz hesaplanarak karşılaştırma yapılamadı.

Kemoterapi verilen hastaların toksik polinöropati gelişimi şiddeti WHO derecelendirme sistemine göre değerlendirildi. Otuz dokuz hastada derece 0 (%43,8), 26 hastada derece 1 (%29,2), 18 hastada derece 2 (%20,2), 6 hastada derece 3 (%6,7) polinöropati geliştiği saptandı.

İlaç kullanımına bağlı polinöropati gelişen 50 hastadaki tutulan bölgeler araştırıldığında, 34'ünde (%68) yalnızca alt ekstremitte, 3 hastada (%6) yalnızca üst ekstremitte, 13 hastada (%26) ise hem alt hem de üst ekstremitte sinir liflerinin beraber etkilendiği saptandı. Tedavi sonrası polinöropati saptanan 50 hastanın 6'sında (%12) motor lif, 20'sinde (%40) duyuşal lif, 24'ünde (%48) ise hem motor hem de duyuşal lif tutulumu saptandı (Tablo 3).

Tablo 3. Toksik polinöropati gelişen hastalarda ekstremitte ve lif dağılımı.

	Tutulan Ekstremitte	Hasta Sayısı (n=50)
Toplam	Alt ekstremitte	34 (%68)
	Üst ekstremitte	3 (%6)
	Alt ve üst ekstremitte	13 (%26)
	<b>Tutulan Lif</b>	50
Toplam	Motor lif	6 (%12)
	Duyuşal lif	20 (%40)
	Motor ve duyuşal lif	24 (%48)
		50

## TARTIŞMA

Bu çalışmada, kemoterapötik ilaçlarla polinöropati arasındaki ilişki araştırıldı. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, kanserin kendisinin polinöropati yapma oranı %9,8 olarak bulunurken, kemoterapi ilaçlarının polinöropati yapma oranı %56,2 olarak bulundu. Bu sonuca göre ilaçlar, kanserin kendisinden çok daha yüksek oranda polinöropati oluşturmaktadır.

Bir çalışmada kanserin kendisinin polinöropati oluşturma oranı %10-40 arasında bulunmuştur<sup>(9)</sup>. Bu çalışma sonuçlarımızla uyumlu görünmektedir. Elektrofizyolojik olarak tanı yapıldığında daha fazla oranda polinöropati tespit edilmektedir.

Bazı çalışmalarda, kemoterapiye bağlı polinöropati gelişme oranı %50-70 arasında değişmektedir<sup>(3-5)</sup>. Çalışmamızda bu oran %56,2 olarak bulundu. Bu çalışmanın sonucu da kemoterapiye bağlı oldukça yüksek oranda polinöropati geliştiğini desteklemektedir.

Çalışmamızda, iki grup kombine tedavinin (doketaksel+sisplatin ve paklitaksel+karboplatin) her ikisi de oldukça toksik polinöropati yapma potansiyeline sahip görülmektedir. Bu çalışmada, her iki ilaç kombinasyonunun da karşılaştırılmasında, doketaksel ve paklitaksel arasında polinöropati oluşturması açısından anlamlı fark bulunmadı.

Doketaksel ve paklitaksel arasında karşılaştırmalı çalışma kısıtlıdır. Doketaksel semisentetik bir paklitaksel analogudur. Doketakselin, paklitakselden daha az nörotoksik olduğu iddia edilmektedir fakat doketaksel sıklıkla daha düşük dozda verildiği için daha az nörotoksik olduğu düşünülebilir. Bazı çalışmalarda doğrudan nörotoksite karşılaştırılmış, doketaksel tedavisinin daha az nörotoksite oluşturduğu gösterilmiş. Bazı çalışmalar ise nörotoksisitenin biraz daha yüksek olduğunu iddia etmiştir<sup>(10-12)</sup>.

Nörotoksite paklitakselde, haftalık dozlar verildiğinde artmakta, fakat doketakselde haftalık verilmeyle azalmaktadır. Taksan ve platin kemoterapileri sıklıkla birlikte kullanılmakta, bunun sonucu olarak nörotoksite, her iki ilacın birlikte etkisine bağlı olabilir<sup>(13,14)</sup>. Paklitaksel+sisplatin tedavisinin yüksek dozda hızlı verilmesi, tek başına sisplatine göre daha nörotoksik etki oluşturmaktadır. Paklitaksel ve karboplatin kombinasyonu, sisplatin kombinasyonuna göre biraz daha az nörotoksite göstermektedir<sup>(15)</sup>. Çalışmamızda, sisplatin kullananlarda polinöropati olanların oranları arasında oransal olarak büyük fark olsa da, toplam olgu sayısının çok düşük olması dolayısıyla istatistiksel fark bulunamamıştır.

In vitro çalışmalarda, sistemik paklitakselin, geniş miyelinli aksonlarda ve arka kök ganglionlarında mikrotübüllerde belirgin hasar oluşturarak zarar ver-

diği gösterilmiştir. Bunun sonucu olarak anterograd aksonal transport bozulmaktadır<sup>(16,17)</sup>. Görüldüğü gibi her iki ilacın nörotoksisitesi karşılaştırılmasında herhangi bir fikir birliği yoktur. Çalışmamızda fark bulunmamıştır. Bazı çalışmalarda, polinöropati gelişiminin total kümülatif doza bağlı olduğu iddia edilmiştir<sup>(3,18,19)</sup>.

Çalışmamızın sonuçlarına göre, kümülatif dozun polinöropati oluşturmada etkili olduğu görülmektedir. Polinöropatinin dozla ilişkili olduğu gösteren çalışmalar mevcuttur<sup>(3,5,6,14)</sup>. Nöropati şiddeti ile taksolün kümülatif dozu arasında direkt bir ilişki olmasına rağmen, verilen her dozun önemli olduğu öne sürülmektedir. Yapılan bir çalışmada, 200 mg/m<sup>2</sup>'nin altında taksol dozunun toksisitesi enderdir denmektedir. 300 mg/m<sup>2</sup> üzerindeki tek doz taksolün nöropati geliştirdiğine dair iddialar ise doğrulanmamıştır<sup>(13)</sup>.

Çalışmamızda, paklitakselin kümülatif dozunun polinöropati oluşturmada etkili olduğunu göstermektedir. Doketaksel ile sisplatinin doz arttıkça daha yüksek oranda polinöropati yaptığını gösterdik. Hasta sayısı az olduğu için istatistiksel sonuç anlamsız olabilir.

Kanser tedavisindeki ilaçların polinöropati yapma etkisi konusunda yayınların çoğu hayvan deneyleri üzerindedir. Klinik çalışmalarda ise, olgu sayısı oldukça az ve çalışmaların çoğu kombine tedavileri alan hastalar üzerinde yapılmıştır. Dünyada yapılan diğer çalışmalara benzer şekilde, bu çalışmanın zayıf yönü, tek tip kanser hastalarının tedaviye alınmamış olmasıdır. Hastaların tanıları farklıdır, fakat tek grup hasta toplamak zordur. Ayrıca tek tip kemoterapi veya tek ilaçla kemoterapi olası olmadığı için, her ilacın tek tek polinöropati yapma etkisini incelemek olası değildir. Ayrıca bazı çalışmalarda, hastaların bir kısmı, ışın tedavisi de görmektedir. Bunun da polinöropati yapma üzerine etkisi olup olmadığını gösteren bir çalışma bulunamadı. Biz bu çalışmada ışın tedavisi olan hastaları bu çalışmaya almadık.

Metastaz yapan hastalarda, metastazın polinöropati yapma üzerine etkisi veya tedavide nasıl bir etkisi olduğu konusunda herhangi bir çalışma bulunamadık. Bu çalışmada metastaz yapan hastalardaki polinöropati ayrıca araştırılmadı çünkü olgu sayısı kısıtlıydı.

Hastaların yaş, cinsiyet ve klinik bulguları herhangi bir özellik göstermemektedir ve diğer çalışmalara benzer şekildedir <sup>(1,2,5)</sup>.

Bu çalışmada, klinik olarak gelişen polinöropati değerlendirilmesinde, toksik polinöropatilerin daha çok duyuşal lifleri tuttuğu ve aksonal harabiyete yol açtığı gösterildi. Ayrıca daha çok alt ekstremiteleri tutmaktadır. Kemoterapide esas olarak duyuşal lifleri etkilediği için, parestezi, uyuşukluk, ağrı gibi yakınmalar ortaya çıkmaktadır <sup>(20)</sup>. Yapılan oksaliplatinle ilgili yapılan ileriye dönük bir çalışmada, distal sensoryel ve motor aksonal kayıpla giden polinöropati tespit edilmiştir <sup>(21)</sup>. Sonuçlarımız da, diğer literatür bulguları ile uyumaktadır.

Sonuç olarak, ilaçların, hastalığın kendisinden daha yüksek oranda polinöropati oluşturduğu görülmektedir. Daha ilerde tek ilaçla ve doz karşılaştırmalı yapılacak çalışmalar bu konuda daha fazla bilgi edinmemizi sağlayacaktır.

## KAYNAKLAR

- Kim BJ, Park HR, Roh HJ et al. Chemotherapy-related polyneuropathy may deteriorate quality of life in patients with B-cell lymphoma. *Qual Life Res* 2010;19(8):1097-1103. <http://dx.doi.org/10.1007/s11136-010-9670-0>
- Boyette-Davis JA, Cata JP, Driver LC, et al. Persistent chemoneuropathy in patients receiving the plant alkaloids paclitaxel and vincristine. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;71(3):619-26. <http://dx.doi.org/10.1007/s00280-012-2047-z>
- Osmani K, Vignes S, Aissi M, et al. Taxane induced peripheral neuropathy has good long-term prognosis: A 1- to 13-year evaluation. *J Neurol* 2012;259(9):1936-43. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-012-6442-5>
- Wozniak KM, Nomoto K, Lapidus RG et al. Comparison of neuropathy-inducing effects of eribulin mesylate, paclitaxel, and ixabepilone in mice. *Cancer Research* 2011;71(11):3952-62. <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-4184>
- Chen X, Stubblefield MD, Custodio CM et al. Electrophysiological Features of Taxane-Induced Polyneuropathy in Patients With Breast Cancer. *J Clin Neurophysiol* 2013;30(2):199-203. <http://dx.doi.org/10.1097/WNP.0b013e3182767d3b>
- Park SB, Lin CS, Krishnan AV et al. Early, progressive, and sustained dysfunction of sensory axons underlies paclitaxel-induced neuropathy. *Muscle Nerve* 2011;43(3):367-74. <http://dx.doi.org/10.1002/mus.21874>
- Shemesh OA, Spira ME. Paclitaxel induces axonal microtubules polar reconfiguration and impaired organelle transport: implications for the pathogenesis of paclitaxel-induced polyneuropathy. *Acta Neuropathol* 2010;119(2):235-48. <http://dx.doi.org/10.1007/s00401-009-0586-0>
- WHO Handbook for reporting results of cancer treatment, WHO Offset Publication 1979, no. 48, Geneva. p.7.
- Dropcho EJ. Neurotoxicity of cancer chemotherapy. *Semin Neurol* 2010;30(3):273-86. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1255217>
- Jones SE, Erban J, Overmoyer B et al. Randomized phase 3 study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(24):5542-51. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2005.02.027>
- Mori T, Hosokawa K, Kinoshita Y et al. A Pilot study of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin in Japanese patients with epithelial ovarian cancer. *Int J Clin Oncol* 2007;12(3):205-11. <http://dx.doi.org/10.1007/s10147-007-0656-z>
- Burstein HJ, Manola J, Younger J et al. Docetaxel administered on a weekly basis for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(6):1212-9.
- Chaudhry V, Rowinsky EK, Sartorius SE et al. Peripheral neuropathy from taxol and cisplatin combination chemotherapy: Clinical and electrophysiological studies. *Ann Neurol* 1994;35(3):304-11. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.410350310>
- Verstappen CC, Postma TJ, Hoekman K et al. Peripheral neuropathy due to therapy with paclitaxel, gemcitabine, and cisplatin in patients with advanced ovarian cancer. *J Neurooncol* 2003;63(2):201-5. <http://dx.doi.org/10.1023/A:1023952106955>
- Pignata S, De Placido S, Biamonte R et al. Residual neurotoxicity in ovarian cancer patients in clinical remission after first-line chemotherapy with carboplatin and paclitaxel: The Multicenter Italian Trial in Ovarian Cancer (MITO-4) retrospective study. *BMC Cancer* 2006;7(6):5.
- Wani MC, Taylor HL, Wall ME et al. Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *J Am Chem Soc* 1971;93(9):2325-7. <http://dx.doi.org/10.1021/ja00738a045>
- Schiff PB, Fant J, Horwitz SB. Promotion of microtubule assembly in vitro by taxol. *Nature* 1979;277(5698):665-7. <http://dx.doi.org/10.1038/277665a0>
- Hilkens PH, Verweij J, Stoter G et al. Peripheral neurotoxicity induced by docetaxel. *Neurology* 1996;46(1):104-8. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.46.1.104>
- New PZ, Jackson CE, Rinaldi D et al. Peripheral neuropathy secondary to docetaxel (Taxotere). *Neurology* 1996;46(1):108-11. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.46.1.108>
- Reyes-Gibby CC, Morrow PK, Buzdar A et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy as a predictor of neuropathic pain in breast cancer patients previously treated with paclitaxel. *J Pain* 2009;10(11):1146-50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2009.04.006>
- Burakgazi AZ, Messersmith W, Vaidya D et al. Longitudinal assessment of oxaliplatin-induced neuropathy. *Neurology* 2011;77(10):980-6. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e31822cfc59>