

# PREOPERATİF KEMOTERAPİNİN (PAKLİTAKSEL) PERİFERİK SİNİR REJENERASYONUNA ETKİSİ: DENEYSEL ÖN ÇALIŞMA

Tunc Tiryaki\*, Hakan Ağır\*\*, Çiğdem Ünal\*\*, Adnan Uzunismail\*\*\*

\* Oymaklar Plastik Cerrahi Nişantaşı, İstanbul

\*\* Kocaeli Üniversitesi Tıp Fak. Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi A.D. İzmit

\*\*\* Haydarpaşa Numune Hastanesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Kliniği İstanbul

SayınEditör

Baş boyun bölgesinin yassı epitel hücreli (YEH) ileri evre karsinomlarının tedavi protokollerinde, yaşam süresini uzatmak ve cerrahi kolaylaştırmak amacıyla preoperatif kemoterapi uygulamaları yapılmaktadır.<sup>1,2</sup> Tümör rezeksiyonu sırasında bazen fasiyal sinir gibi bir periferik sinirin de çıkarılması gerekmektedir. Sinirde gap kalması durumunda rekonstrüksiyon otojen sinir greftiyle veya defekt onarımı için kullanılan sensorinöral serbest flebin veya kas transferinin motor siniriyle yapılabilmektedir. Bu olgularda nörotoksik yan etkileri olan preoperatif kemoterapötiklerin kullanımının sinir rejenerasyonuna olan etkisi ve kemoterapi sonrası ideal cerrahi zamanlama henüz gösterilememiştir.

Neoadjuvan kemoterapinin primer onarılmış periferik sinir rejenerasyonuna olan etkisini anlamak ve sinir onarımı için kemoterapi sonrası en uygun cerrahi zamanı tespit etmek için elektrofizyolojik ve histomorfolojik değerlendirme ile sınırlı deneysel bir çalışma planlandı. En uygun ajan olarak baş boyun bölgesi YEH kanserlerinde neoadjuvan olarak kullanılan ve nörotoksik etkili Paklitaksel tercih edildi.<sup>3</sup> Literatürde Paklitaksel'le yapılan benzer bir çalışmaya rastlanmadı.

Sinir dokusu üzerine lokal etkisi olmaması için literatürde ilk kez olmak üzere ajan sıçan penisinin dorsal veninden verildi. Paklitakselin öldürücü olmayan nörotoksik dozu 12 Wistar Albino sıçanla yapılan bir pilot çalışmada 2 gün boyunca iki doz halinde 16.5 mg/kg (İ.V.) olarak bulundu.

Ağırlıkları 280–320 gr arasında değişen 54 adet erkek sıçan 3 gruba bölündü. Birinci gruptaki deneklerin sağ siyatik sinirleri (n=18) Paklitaksel dozunu aldıktan 1 hafta sonra kesilerek mikrocerrahi teknikle primer onarıldı. İkinci gruba (n=18) aynı işlem 3 hafta sonra yapıldı. Üçüncü gruba (kontrol grubu) ise cerrahi işlem Paklitaksel verilmeden uygulandı. Her gruptan 6 denegin siyatik sinirleri postoperatif 10., 40. ve 90. günlerde elektrofizyolojik ve histolojik olarak incelendi ve sonuçlar istatistiksel olarak Mann Whitney U testi ile değerlendirildi.

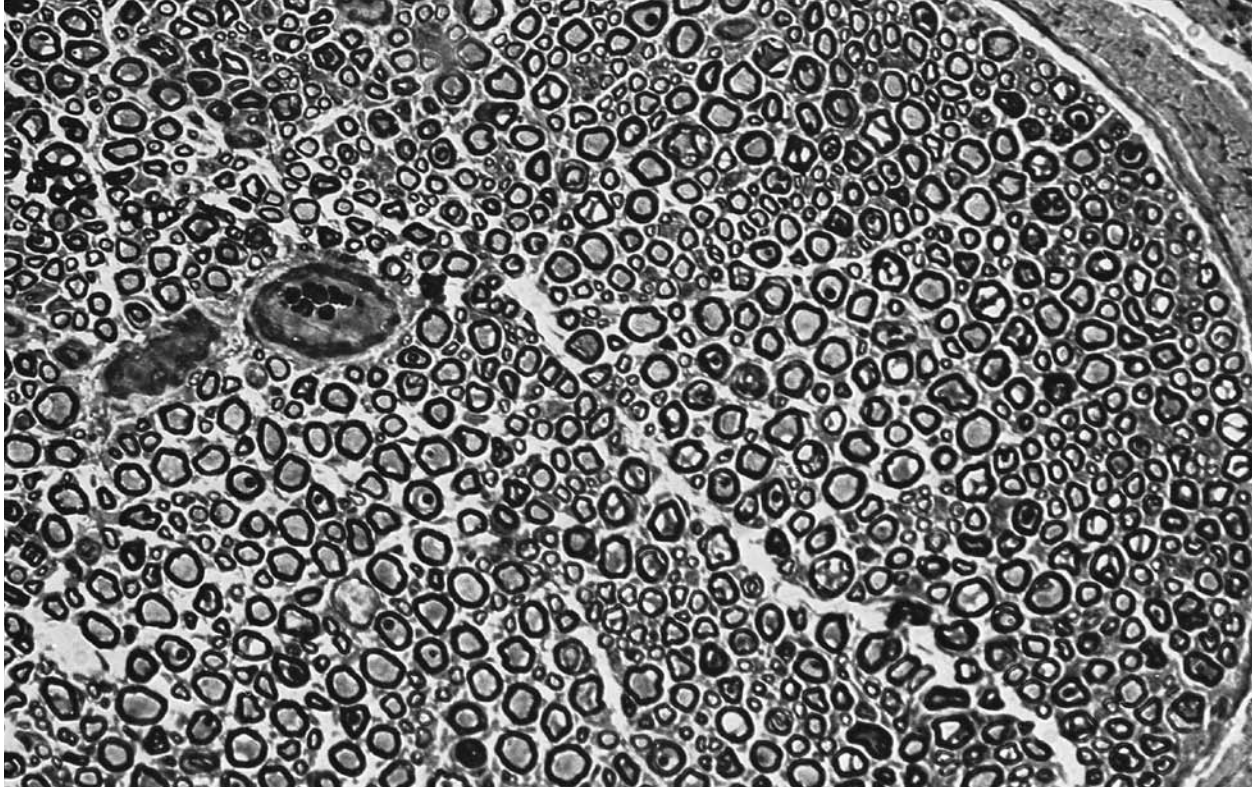
Postoperatif 10. günde remyelinizasyonda ve uyarılmış

potansiyellerde hiçbir grupta bir fark gözlenmedi. Elektron mikroskop incelemesinde 2 ve 3. grupta nörotübüllerde dilatasyon ve myelin kılıfını oluşturan periyodik lamellerde aralanma görüldü. Tüm gruplarda Schwann hücrelerinin granüler endoplazmik retikulumunda dilatasyon, mitokondrilerin matris kristallerinde vakuol oluşumu ve aksonal perinörium çevresinde mast hücreleri tespit edildi.

Postoperatif 40. günde alınan sonuçlarda 1. grubun uyarılmış potansiyelleri 2 ve 3. gruba göre anlamlı derecede bozulmuş olarak bulundu ( $p<0.005$ ). Histolojik olarak kontrol grubunda Paklitaksel gruplarına kıyasla anlamlı remyelinizasyon görüldü ( $p<0.005$ ). Elektron mikroskopi sonuçlarına göre grup 2 ve grup 3'te Schwann hücre sayısında artış görüldü.

Postoperatif 90. gün incelemelerinde, 1. grubun uyarılmış potansiyel sonuçları kontrol grubuna ve 2. gruba göre anlamlı olarak düşük bulundu. Kontrol grubu ile 2. grup arasında ise fark görülmedi. Kontrol grubunda rejenerasyonun tamamlanmış olduğu gözlemlendi. Tüm gruplarda remyelinizasyonun tamamlandığı tespit edilirken, 1. gruptakilerin, 2. ve kontrol grubundakilere kıyasla daha düzensiz olduğu belirlendi ( $p<0.005$ ), (Şekil 1, 2). Elektron mikroskopi sonuçlarına göre ise 1. ve 2. grupta damarlanmada artış ve aksonlarda düzenli myelin oluşumu görüldü. Schwann hücreleri morfolojik olarak aktifti.

Neoadjuvan kemoterapi alan ileri evre baş boyun YEH karsinomlu olgularda kan değerlerinin normal sınırlara gelmesi için 2-3 haftalık bir bekleme süresi önerilmektedir.<sup>4</sup> Sonuçlar değerlendirildiğinde, Paklitaksel alıp bir hafta içerisinde opere olan deneklerde Paklitakselin sinir rejenerasyonuna olumsuz etkisi görülmüştür. Üç haftalık bekleme sonrasındaki onarım sonuçları Paklitaksel uygulanmayan kontrol grubuna yakınlık göstermektedir. Brandt ve arkadaşları yaptıkları çalışmada postoperatif nörotoksik adjuvan kemoterapi alan sıçanlarda periferik sinir rejenerasyonunda fonksiyonel olarak bir fark olmadığını göstermişlerdir.<sup>5</sup> Bu çalışma planlanmış kemoterapi öncesi sinir grefti ile rekonstrüksiyonu desteklemektedir.



Şekil 1: Grup 1'de postoperatif 90. günde yetersiz remyelinizasyon (Toluidin mavi, ışık mikroskopi ile x 100)

Sonuç olarak preoperatif uygulanan nörotoksik kemoterapinin cerrahi erken yapılmadığı sürece periferik sinir rejenerasyonuna olumsuz etkisi yoktur. Pilot grubunda belirlediğimiz preoperatif optimal öldürücü olmayan Paklitaksel dozu başka araştırmacılarca da güvenle kullanılabilir. Çalışmamızın ikinci aşamasında standart yürüme analizi ve farklı tekniklerle sinir onarımı yapılmış deneklerde histomorfolojik analiz eklenmesi planlanmıştır.



Şekil 2: Grup 2'de postoperatif 90. günde oluşmuş remyelinizasyon (Toluidin mavi, ışık mikroskopi ile x 100)

YRD. DOÇ. DR. HAKAN AĞIR  
E4-A BLOK D:3 YAHYAKAPTAN MAH.  
41900, İZMİT - KOCAELİ  
E-mail: agirhakan@yahoo.com

#### KAYNAKLAR

1. Hughes RS, Frenkel EP. The role of chemotherapy in head and neck cancer. Am J Clin Oncol 1997; 20: 449
2. Wanebo HJ, Chougule P, Akerley WL, et al. Preoperative chemoradiation coupled with aggressive resection as needed ensures near total control in advanced head and neck cancer. Am J Surg 1997; 174: 518
3. Schrijvers D, Vermorken JB. Taxanes in the treatment of head and neck cancer. Curr Opin Oncol 2005; 17 :218
4. Rowinsky EK, Donehower RC. Drug therapy, paclitaxel (taxol). N Engl J Med 1996;332:1004
5. Brandt K, Evans GR, Johnson M, et al. The effects of cisplatinum and vincristine on peripheral nerve regeneration. Plast Reconstr Surg 1999;104: 464-9