

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ADJUVAN KEMOTERAPİ OLARAK ANTRASİKLİN-
TAKSAN İÇEREN KOMBİNASYONLARI ALAN MEME
KANSERLİ HASTALARDA YAN ETKİLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. AYŞE DEMİRCİ**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. DENİZ YAMAÇ**

ANKARA – 2010

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin tüm çalışma dönemi boyunca gösterdiği destek ve anlayışından dolayı tez hocam Prof. Dr. Deniz Yamaç'a teşekkür ederim. Yine çalışmama olan katkılarından dolayı Prof. Dr. Uğur Coşkun'a ve Uzm. Dr. Efnan Algın'a teşekkür ederim.

Asistanlık dönemim süresince eğitimime katkılarından dolayı başta İç Hastalıkları AD başkanımız, hocam Prof. Dr. Şükrü Sindel olmak üzere tüm öğretim üyelerine ayrıca teşekkür ederim.

Benim üzerimde en çok emek sahibi olan annem, babam ve her konuda desteğini, anlayışını ve sevgisini bana sunan eşim Taner Demirci'ye teşekkür ederim.

Dr. Ayşe Demirci

KISALTMALAR

CMF: Siklofosfamid, metotreksat, 5-fluorourasil

İM: İnteramamarian

ER: Östrojen reseptörü

PR: Progesteron reseptörü

İDK: İnvaziv duktal karsinom

İLK: İnvaziv lobüler karsinom

FAC: 5-fluorourasil, doksorubisin, siklofosfamid

FEC: 5-fluorourasil, epiribisin, siklofosfamid

AC: Adriamisin, siklofosfamid

P: Paklitaksel

D: Dosetaksel

RR: Risk azalma oranı

TC: Taksan, siklofosfamid

TAC: Taksan, adriamisin, siklofosfamid

ADOC: Adriamisin, dosetaksel

AC-DOC: Adriamisin, siklofosfamid, dosetaksel

DNA: Deoksiribonükleik asit

FISH: Flörsan insitu hibridizasyon

AML: Akut myeloid lösemi

MDS: Myelodisplastik sendrom

CHOP: Siklofosfamid, antrasiklin, vinkristin, prednizolondan

NCI CTC: Ulusal Kanser Enstitüsü Genel Toksisite Kriterleri

D: Derece

ALT: Alanin aminotransferaz

AST: Aspartat aminotransferaz

EF: Ejeksiyon fraksiyonu

DTR: Derin tendon refleksi,

MRM: Modifiye radikal mastektomi

İÇİNDEKİLER

Teşekkür.....	
Kısaltmalar.....	
İçindekiler.....	
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
1. İnsidans ve epidemiyoloji	3
2. Evreleme	3
3. Prognostik ve prediktif faktörler.....	7
4. Patoloji.....	10
5. Tedavi yaklaşımları.....	12
6. Adjuvan kemoterapi rejimleri.....	23
7. Kemoterapi ajanlarına bağlı yan etkiler.....	26
8. G-CSF kullanımı ve buna bağlı yan etkiler.....	30
GEREÇ ve YÖNTEM	32
BULGULAR	36
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	48
KAYNAKLAR	54
ÖZET.....	70
SUMMARY.....	72
ÖZGEÇMİŞ.....	74

GİRİŞ

Meme kanseri dünyada ve ülkemizde kadınlar arasında en sık görülen kanser olup önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Meme kanseri tüm kadın kanserlerinin dörtte birini oluşturur. Kadınlarda kansere bağlı ölümlerde akciğer kanseri ve kolorektal kanserden sonra üçüncü sırayı alır ⁽¹⁾.

Adjuvan sistemik tedaviler, meme kanserinde lokal kontrol sonrası rezidüel ve sistemik mikrometastazları yok etmek amacıyla ölüm ve kanser nüks riskini azaltmak için son zamanlarda sıklıkla kullanılmaktadır. Gizli mikrometastatik hastalıktan dolayı sadece lokal tedavi alan hastalarda lenf nodu negatif olanlarda %10-30 oranlarında, lenf nodu pozitif olanlarda ise %35-90 oranında hastalık tekrarı görülmektedir ⁽²⁾.

İlk olarak 1960'larda yapılan klinik çalışmalarda yüksek riskli hastalarda adjuvan tedavinin faydaları olduğu gösterilmiştir ^(3 4). Siklofosfamid, metotreksat ve 5-fluorourasil (CMF) içeren kemoterapi rejimleri kullanılmış ve hem ölüm hem de rekürrens oranlarında azalma olduğu saptanmıştır ⁽⁵⁾. 1970 ve 1980'lerde yapılan sonraki çalışmalarda ise antrasiklin içeren kombinasyonlar kemoterapi rejimlerinde kullanılmıştır. Bu çalışmalarda antrasiklinlerle ölüm riski ve nüks riskinde de anlamlı azalma tespit edilmiştir ^(6 7). Günümüzde ise taksanlar daha önce kullanılagelen adjuvan kemoterapi ilaçlarına eklenmiştir ve geniş bir kullanım alanı bulmuştur ⁽⁵⁾.

Lokal ve sistemik tedavilerin seçimi çeşitli prediktif ve prognostik faktörler göz önünde bulundurularak yapılmaktadır. Bu faktörler; tümör histolojisi, tümörün klinik ve patolojik özellikleri, aksiler lenf nodu durumu,

tümör hormon reseptör durumu, tümör cerb B2 durumu, hastanın eşlik eden diğer hastalıkları, hasta yaşı ve menopoz durumudur. ⁽⁸⁾. Ancak bu risk faktörlerine göre yoğun kemoterapi uygulamaları da febril nötropeni, anemi, çeşitli kanamalar, nöropati gibi yaşam kalitesini bozan hatta tehdit eden ve hastanede yatışlara neden olup maliyeti arttıran yan etkileri beraberinde getirmektedir. ⁽⁹⁾

Bu retrospektif çalışmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Onkoloji Bilim Dalı'nda tedavi edilen ve adjuvan kemoterapi olarak antrasiklin ve taksan içeren kombinasyonları alan meme kanserli hastalarda gelişen yan etkiler incelenmiştir. Amacımız hasta yaşam kalitesini bozan bu yan etkilerin görülme sıklığının ortaya konması ve hasta bilgilendirmesinin öneminin vurgulanmasıdır.

GENEL BİLGİLER

MEME KANSERİ

1. İNSİDANS VE EPİDEMİYOLOJİ

Meme kanseri dünyada kadınlarda en sık rastlanan malign tümör olup kadınlarda görülen tüm kanserlerin yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır (^{1 10}). Meme kanseri sıklığı yaşla ilişkili olup 30 yaşından önce nadirdir ve bu yaşı takip eden reproduktif yıllarda hızlı bir artış gösterir; menopoiz dönemindeki hafif bir azalmayı takiben de menopoiz sonrası yıllarda yavaş eğimle sürekli devam eden bir artış ortaya çıkar. 45-49 yaş ve 70-74 yaşları arası en sıktır (¹¹). Sıklığı ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. Benzer şekilde aynı ülkede yaşayan farklı etnik gruplar arasında da farklıdır. Meme kanseri için henüz genetik bir köken bilinmediğinden bu fark çevresel etkenlere yaşam tarzlarına ve sosyoekonomik duruma bağlanmaktadır (¹⁰).

2. EVRELEME

Adjuvan tedavi planlaması klinik evreye göre yapılmaktadır. Klinik evreleme için günümüzde TNM sistemi kullanılmaktadır. Buna göre primer tümörü T, koltukaltı lenf bezlerini N, uzak metastazları ise M temsil etmektedir (¹²).

Meme tümörlerinin TNM sınıflaması

Primer Tümör:

Tx / Değerlendirilemeyen primer tümör

T0 / Primer tümöre ait bulgu yok

Tis / İn situ karsinom

Tis / (DCIS) Duktal karsinom in situ

Tis / (LCIS) Lobüler karsinom in situ

Tis / (Paget) Meme başının paget hastalığı (primer başka tümör yok)

T1 / En büyük çapı <2.0 cm tümör

T1mic / En büyük çapı <0.1 cm mikroinvaziv tümör

T1a / Tümör çapı >0.1 cm, ancak <0.5 cm

T1b / Tümör çapı >0.5 cm, ancak <1.0 cm

T1c / Tümör çapı >1.0 cm, ancak <2.0 cm

T2 / Tümör çapı >2.0 cm, ancak <5.0 cm

T3 / Tümör çapı >5.0 cm

T4 / Aşağıda belirtilen dokulara direkt yayılımı olan herhangi bir boyuttaki tümör

a. göğüs duvarı

b. cilt

T4a / Pektoralis major kası dışında göğüs duvarına yayılım

T4b / Ödem, portakal kabuğu görünümü, cilt ülserasyonu, aynı memede satellit cilt nodülleri

T4c / T4a ve T4b bir arada olması

T4d / İnflamatuvar karsinom

Histopatolojik bölgesel lenf nodları (pN)

pNx / Bölgesel lenf bezi metastazı değerlendirilemeyebilir.

pN0 / Bölgesel lenf bezi metastazı yok

pN0(i-) / Bölgesel lenf nodu metastazı yok, immünohistokimya (İHK) (-)

pN0(i+) / Bölgesel lenf nodu metastazı yok, İHK (+), ancak tümör infiltrasyon alanı <0.2 mm

pN0(mol-) / Bölgesel lenf nodu metastazı yok, RT-PCR(-)

pN0(mol+) / Bölgesel lenf nodu metastazı yok, RT-PCR(+)

pN1mi / Mikrometastaz, tümör infiltrasyon alanı > 0.2 mm, <2.0 mm

pN1 / 1-3 aksiller lenf nodu tutulumu ve/veya klinik veya radyolojik olarak görüntülenemeyen ancak sentinel biyopside saptanan intramamarian (İM) lenf nodunda mikrometastaz

pN1a / 1-3 aksiller lenf nodu tutulumu

pN1b / Klinik veya radyolojik olarak görüntülenemeyen ancak sentinel biyopside saptanan İM lenf nodunda metastaz

pN1c / 1-3 aksiller lenf nodu tutulumu ve klinik veya radyolojik olarak görüntülenemeyen ancak sentinel biyopside saptanan İM lenf nodunda mikrometastaz

pN2 / 4-9 aksiller lenf nodu metastazı veya aksiller tutulum olmaksızın İM lenf nodlarında klinik + radyolojik (lenfosintigrafi dışı) olarak görüntülenebilen tutulum

pN2a / 4-9 aksiller lenf nodu metastazı, en küçük tümör infiltrasyon alanı >2.0mm

pN2b / Aksiller tutulum olmaksızın İM lenf nodlarında klinik + radyolojik (lenfosintigrafi dışı) olarak belirgin olan tutulum

pN3 / 10 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı veya infraklaviküler lenf nodu metastazı veya klinik + radyolojik (lenfosintigrafi dışı) olarak belirgin İM lenf nodu metastazı + en az 1 aksiller lenf nodu metastazı veya sentinel biyopsi ile tanısı konan mikroskobik İM lenf nodu metastazı + 3'den fazla aksiller lenf nodu metastazı

pN3a / 10 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı, en küçük tümör infiltrasyon alanı >2.0 mm veya infraklaviküler lenf nodu metastazı

pN3b / Klinik+radyolojik (lenfosintigrafi dışı) olarak belirgin İM lenf nodu metastazı+ en az 1 aksiller lenf nodu metastazı veya sentinel biyopsi ile tanısı konan mikroskobik İM lenf nodu metastazı + 3'den fazla aksiller lenf nodu metastazı

pN3c / Supraklaviküler lenf nodu metastazı

Uzak Metastaz

Mx / Değerlendirilemeyen uzak metastaz

M0 / Uzak metastaz yok

M1 / Uzak metastaz var

Tablo 1. Tümör boyutu, nodal tutulum ve metastaz durumuna göre evreleme

EVRELER	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	Tmic	N0	M0
	T1	N0	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	T1-4	N3	M0
IV	T1-4	N0-3	M1

3. PROGNOTİK VE PREDİKTİF FAKTÖRLER

Meme kanseri heterojen bir hastalıktır. Prognostik faktörler tanı anında hastalığın gidişinin nasıl olacağı ile ilgili bilgi verir. Prediktif faktörler ise uygulanacak tedaviye yanıt verme olasılığı hakkında bilgi verir (^{13 14}). Bugün için kullanılan prognostik faktörler yaş, tümör boyutu, lenf nodu durumu, histopatolojik tip, tümör derecesi, cerb B2 durumu, ve hormon reseptör durumudur (Östrojen reseptörü-ER ve progesteron reseptörü- PR) (⁸). Tümör boyutunun patolojik değerlendirmesi, lenf nodu tutulumu, yaş, endokrin reseptör durumu, insan epidermal büyüme faktörü reseptör (cerb B2) durumu, proliferasyon oranı (ki 67), tümör derecesi ve peritümöral damar invazyonu önemli prediktif faktörlerdir ve erken meme kanserinde adjuvan tedavi seçiminde

yol gösterici olmuşlardır (¹⁵). Yaklaşık 10 yılı aşkın süredir gen ekspresyon analizinde birçok gelişme olmuştur (¹⁶).

Mamografik görüntülemenin kullanılmasıyla meme kanseri hastaları artık daha küçük tümör boyutu ile ve lenf nodu negatif iken tanı almaktadır. Bu durumda adjuvan kemoterapiye ihtiyacı olmayan ya da fayda görmeyecek hastaları ayırt etmek önemlidir (¹⁷) *Adjuvant! online* klasik klinik ve patolojik bulgulara dayalı olarak farklı teröpatik seçimlerle hastaların nüks riskini tahmin eden bir programdır. Bu programa göre >%10 relaps riski olan hastalara adjuvan kemoterapi verilmesi önerilmektedir. (^{18 19})

St Gallen Konsensusunda (2007) prognostik ve prediktif faktörler göz önünde bulundurularak alınan kararlara göre risk kategorileri (²⁰):

1. Düşük riskli vakalar (hepsi olmalı): Tümör çapının ≤ 2 cm olması, ER(+) ve/veya PR (+), derece 1 (iyi farklılaşmış) tümör, yaş>35 olması, cerb B2 (-) ve tümör çevresi damar invazyonunun olmaması.
2. Orta riskli vakalar (en az biri olmalı): Tümör>2 cm olması, ER ve PR (-) olması, derece 2-3 (orta derecede farklılaşmış, az farklılaşmış) tümör, cerb B2 (+), yaş<35 olması, yaygın peritümöral vasküler invazyon olması ya da lenf nodu 1-3 pozitif olup aynı zamanda ER (+) ve /veya PR (+) ve cerb B2 (-) olması.

3. Yüksek riskli vakalar: Lenf nodu 1-3 pozitif olup ER (-) ve PR (-) olan, cerb B2 (+) olan ya da lenf nodu 4 veya daha fazla olan hastalardır.

Henüz araştırma aşamasında olan prognostik / prediktif faktörler:

Siklin E, p53 mutasyonu, mikrodamar yoğunluğu, vasküler epitelyal büyüme faktörü düzeyi, katepsin D, gen ekspresyon analizleri (^{21 22 23 24 25 26 27 28 29}) gibi faktörlerdir.

Gen ekspresyon analizlerinin gelişmesi ve kabul görmesi tümör davranışını daha iyi anlayabilmemizi sağlamıştır. Klinik rollerinin çok önemli olduğu bilinmektedir fakat rolleri henüz tam olarak bilinmemektedir ve hala araştırılmaya devam etmektedir (³⁰).

Evre I ve evre II meme kanserli hastalarda 70 gen kullanılarak hastalar iyi ve kötü prognozlu olarak sınıflandırılmıştır (Mammaprint) (²³). İyi prognozlu hastalarda tüm sağkalım ve metastassız sağkalım oranlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (²³).

21 genden oluşan bir diğer testte (Oncotype Dx) meme kanserinin tanıdan sonraki ilk on yıl içinde nüks olasılığı 0 ile 100 arasında derecelendirilen bir skorlama ile hesaplanmaktadır. 21 genin 16 tanesi tümöre bağlı genler, 5 tanesi ise bağımsız referans genlerdir. Bu skorlamada 0-18 arası düşük risk, 18-31 arası orta risk, 31 ve üzeri ise yüksek risk olarak kabul edilmektedir (³⁰).

4. PATOLOJİ

4.1. Morfolojik sınıflama

Meme malignitelerinin %75-85'ini invaziv meme karsinomları, %15-25'ini in-situ karsinomlar oluşturmaktadır (³¹)

İnvaziv karsinomların %75-85'ini invaziv duktal karsinom (İDK) oluşturmaktadır. İnfiltratif duktal karsinom, spesifik tipi olmayan invaziv duktal karsinom, başka türlü sınıflandırılmayan invaziv duktal karsinom diğer isimlendirmeleridir. Vakaların %80'inde genellikle komedo tipte duktal karsinoma in-situ alanları izlenmektedir. Bir tümörün İDK olarak adlandırılması için tümörün %50'den fazlasının spesifik edilemeyen paternde olması gerekmektedir. Eğer duktal komponent %10-49 oranında ve tümörün geri kalanı belli bir tipe uyuyorsa miks tipte karsinom olarak isimlendirilmektedir (³¹)

İnvaziv lobüler karsinom (İLK) tüm invaziv meme tümörlerinin %14'ünü oluşturmaktadır (³²). İnvaziv lobüler karsinomlar %70-95 ER (+), %60-70 PR (+) olup bu oranlar İDK'ya kıyasla daha yüksektir. Cerb B2 aşırı ekspresyonu ise İDK'da görülenden daha azdır (^{31 33}).

Saf tübüler karsinom invaziv meme tümörlerinin %2'sinden azını oluşturmaktadır (³¹). İDK ile kıyaslandığında daha ileri yaşta görülür ve daha az lenf bezi tutulumu yaptığı görülmektedir. Hemen her zaman ER ve PR (+) olup, cerb B2 ve epidermal büyüme faktör reseptörü (-)'tir (³⁴).

Diğer nadir görülen histopatolojik alt tipler; invaziv kribriform karsinom, invaziv medüller karsinom, müsinöz karsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom, nöroendokrin tümörler, invaziv papiller karsinom, invaziv mikropapiller

karsinom, apokrin karsinom, metaplastik karsinom, glikojenden zengin şeffaf hücreli tümör, lipidden zengin karsinom, sekretuar karsinom, adenoid kistik karsinom, asinik hücreli karsinom, sebasöz karsinom ve onkositik karsinomdur ⁽³¹⁾.

4.2. Moleküler sınıflama

Yukarıda bahsedilen morfolojik sınıflamanın yanı sıra meme tümörlerinde intrinsek gen seti ile gen ekspresyon profiline dayalı sınıflama, ilk olarak 2000 yılında Perou ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır. Bu intrinsek gen setini ve hiyerarşik kümelenme metodunu kullanarak meme tümörlerini prognoz ve tedaviye yanıtları benzerlik gösteren, ‘normal meme benzeri’, ‘luminal epitelyal/ER’, ‘insan epitelyal büyüme faktör reseptörünü aşırı eksprese eden (HER2 pozitif) ve ‘bazal benzeri’ olmak üzere 4 alt gruba ayırmışlardır ⁽³⁵⁾. Luminal epitelyal/ER grubu %50-70 sıklıkta görülmektedir ⁽³⁶⁾

Luminal A; ER (+), PR (+) ve cerb B2 (-)’tir. Genel olarak yavaş büyüyen ve hormon tedavilerine iyi yanıt veren kanserlerdir ⁽³⁶⁾

Luminal B; ER (+), PR (+) ve cerb B2 (+) olup üçlü pozitif kanserler olarak adlandırılmaktadır. Proliferasyon oranı ve kemoterapiye yanıt verme olasılığı luminal A’ya göre daha yüksektir, lenf bezi metastazı yapmaya eğilimlidirler ⁽³⁶⁾.

Normal meme benzeri; invaziv duktal karsinomların %6-10’unu oluşturmaktadır. Bu grup tümörler genellikle iyi farklılaşma göstermekte olup ER (+), cerb B2 (-)’tir. Normal meme dokusu ve fibroadenom örneklerine benzer paternde gen ekspresyonu saptanmıştır ⁽³⁶⁾.

Cerb B2 (+); meme tümörlerinin %15-20'si bu gruptadır. Cerb B2'nin artmış ekspresyonu görülmekte olup ER (-) ve PR (-)'tir. Transtuzumab tedavisine adaydır ve kemoterapiye iyi yanıt vermektedir. Prognozu kötü olup beyine metastaz yapma sıklığı artmıştır (³⁶).

Bazal benzeri; tüm meme tümörlerinin %15-20'sini oluşturmaktadır. Daha genç yaşta ve premenopozal kadınlarda görülmektedir.⁽³⁷⁾ Bazı yazarlar bazal benzeri meme karsinomunu ER (-), PR (-), cerb B2 (-) olarak tanımlamakta ve 'üçlü negatif fenotip' olarak adlandırmaktadır (³⁸) Ancak bu gruptaki tümörlerin en fazla %85'inde üçlü negatiflik saptanmıştır. Ayrıca tüm üçlü negatif karsinomların da bazal benzeri alt tipinde olmadığı saptanmıştır (³⁹) Çoğu çalışma bazal benzeri meme karsinomlarını kötü prognozla ilişkilendirip, başta beyin ve akciğer olmak üzere uzak organ metastazlarının sık olduğunu ve relapsların daha erken görüldüğünü bildirmektedir (^{37 40}).Yüksek proliferasyon oranları, ER (-)'liği ve az farklılaşmış olmalarıyla uyumlu olarak kemoterapiye duyarlı oldukları ve kemoterapi sonrasında %45'e varan patolojik tam yanıtın izlendiği saptanmıştır (⁴⁰). BRCA1 eksikliği ile bazal fenotip arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır (³⁰).

5. TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Meme kanserinde lokal hastalığın tedavisi; cerrahi, radyoterapi ya da her ikisi ile yapılmaktadır (⁸). Sistemik hastalığın tedavisi ise sitotoksik kemoterapi, endokrin tedavi, hedefe yönelik tedavi ya da bunların kombinasyonu ile yapılmaktadır. Lokal ve sistemik tedavilerin seçimi çeşitli prediktif faktörler göz

önünde bulundurularak yapılmaktadır. Tedavi yaklaşımı açısından, meme kanseri dört ana gruba ayrılmaktadır (⁸):

1. İnvaziv olmayan karsinomlar (Duktal karsinoma in-situ, lobüler karsinoma in-situ; evre 0)

2. Opere edilebilen bölgesel invaziv karsinom, invaziv olmayan karsinomla birlikte olan ya da olmayan (klinik evre I, II ve bazı evre IIIA tümörler)

3. Opere edilemeyen bölgesel invaziv karsinom invaziv olmayan karsinomla birlikte olan ya da olmayan (klinik evre IIIB, IIIC ve bazı evre IIIA tümörler)

4. Metastatik ya da rekürren karsinom (evre IV)

Hasta grubumuzun içinde olduğu opere edilebilen bölgesel meme karsinomundaki adjuvan kemoterapi yaklaşımı aşağıda özetlenmiştir.

5.1 Adjuvan Kemoterapi

Adjuvan sistemik tedaviler meme kanserinde lokal kontrol sonrası rezidüel mikrometastazları yok etmek, ölüm ve kanser nüks riskini azaltmak için yapılmaktadır. Sadece lokal tedavi yapılan hastalarda lenf nodu negatif olanlarda %10-30 oranlarında, lenf nodu pozitif olanlarda ise %35-90 oranında gizli mikrometastatik hastalıktan dolayı hastalık tekrarı görülmektedir (²).

1960'lerde ilk yapılan klinik çalışmalarda yüksek riskli hastalarda adjuvan tedavinin faydaları olduğu gösterilmiştir (^{3 4}). İlk çalışmalarda siklofosamid,

metotreksat ve 5-fluorourasil (CMF) içeren kemoterapi rejimleri kullanılmış ve hem ölüm hem de nüks oranlarında azalma olduğu saptanmıştır (⁵).

1970 ve 1980'lerde yapılan sonraki çalışmalarda ise antrasiklin içeren kombinasyon kemoterapi rejimleri kullanılmıştır. Antrasiklinli rejimler 5-fluorourasil, doksorubisin ve siklofosfamid (FAC); 5-fluorourasil, epiribisin ve siklofosfamid (FEC); ve doksorubisin, siklofosfamid (AC) CMF ile karşılaştırıldığında rekürrens riskinde %11.2 ($2P<0,0001$) ve ölüm riskinde %16 ($2P<0,00001$) azalma tespit edilmiştir (^{6 7}).

Çalışmamızda kullanılan adjuvan kemoterapi rejimleri; doz yoğun adriamisin+siklofosfamid (AC)x4→paklitaksel (P)x4, doz yoğun ACx4→dosetaksel (D)x4, standart ACx4→Px4, standart ACx4→Dx4'tür.

Paklitakselle yapılmış 1. kuşak faz III çalışmalardan CALGB 9344-INT 08 çalışmasında ACx4 alan hastalar ile ACx4 →175 mg/m² Px4 alan 3121 hasta karşılaştırılmıştır. Hastaların hepsi nod pozitif olup %60'ı 50 yaşından küçük, %35'i T1 tümör ve %65'i ER ya da PR (+)'tir. Altmış dokuz aylık izlem sonunda 5 yıllık hastalıksız sağ kalımlar sırasıyla %65 ve %70 (P=0,0023, risk azalma oranı [RR]: %17), 5 yıllık tüm sağ kalımlar ise %77 ve %80 (P=0,0064, RR: %18) olarak bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada farklı antrasiklin dozları kullanılmıştır ve dozun artırılması ile (>60 mg/m²) sonuçlarda iyileşme elde edilmediği gösterilmiştir (⁴¹). NSABP B-28 çalışmasında da benzer şekilde ACx4 alan hastalar ile ACx4→Px4 alan 3060 hasta karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada paklitaksel 225 mg/ m² dozunda verilmiştir ve 64,6 aylık izlem sonunda 5 yıllık hastalıksız sağ kalımlar sırasıyla %72'ye %76 (P=0,006, RR: %17), 5 yıllık tüm

sağ kalımlar ise %85'e %85 (P=0,46, RR: %7) olarak bulunmuştur ⁽⁴²⁾. Her iki çalışma sonuçları hastalıksız sağ kalımlar açısından benzer görünse de tüm sağ kalımlar açısından uyumsuz bulunmuştur ⁽¹⁸⁾. CALGB 9344 çalışması ER (-) hastaların paklitakselden daha fazla fayda gördüğünü gösterse de NSABP B-28'de tam tersi gösterilmiştir. Bu sonuçlar istatistiksel olarak zayıf ve çelişkili bulunduğu için 3 haftada bir verilen paklitaksel ile ER(+) mi yoksa ER (-) mi hastaların fayda göreceği konusunda kesin bilgi verememiştir. *Adjuvant online* ise CAx4→Px4 kemoterapisi ile CMF ile elde edilen risk azalmasına ek olarak %20'lik daha fazla risk azalması elde edildiğini göstermektedir ⁽¹⁸⁾.

ACx4 ile taksan+siklofosfamid (TC)x4 rejimlerini karşılaştıran 1016 hastadan oluşan bir çalışma ise 2005'te San Antonio meme kanser sempozyumunda sunulmuştur. Bu çalışmada bir gruba adriamisin/siklofosfamid iv 60/600 mg/m² dozlarda her kürün birinci gününde toplam 4 kür verilmiş; diğer gruba da dosetaksel siklofosfamid iv 75/600 mg/m² dozlarda aynı şekilde verilmiştir. Hastalara profilaktik antibiyotik ya da myeloid faktör (G-CSF) verilmemiş ve hormon reseptörü pozitif olan hastalara kemoterapi tamamlandıktan sonra tamoksifen başlanmıştır. Hastalarda ortalama yaş 52, %67'sinde hormon reseptörü pozitifliği, %80'inde lenf nodu pozitif saptanmıştır. Sonuçlarda yaş, nodal durum ya da hormon reseptör durumu ile ilgili anlamlı farklar saptanmamıştır. TC grubunda 1'i sepsis ve nötropeniden diğeri de kardiyak problemlerden dolayı 2 hasta ölmüştür ⁽⁴³⁾. Bu çalışma ile taksan alan grupta hastalıksız sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı artış (P=0,02) olduğu gösterilmiş tüm sağkalımın artma eğiliminde olduğu gösterilmiştir. Hastalıksız

sağ kalımdaki anlamlı artış bu ikinci jenerasyon rejimin (taksanlı rejim) birinci jenerasyon rejimlere (antrasiklil rejim) göre %20 oranında daha iyi olduğunu göstermiştir (¹⁸).

Üçüncü kuşak rejimler taksan+adriamisin+siklofosfamid (TAC)x6, FE(100)Cx3 Dx3, ACx4 → haftalık T, ACx4 (2 haftada) Tx4 (2 haftada) kemoterapilerini içermektedir. ACx4 → haftalık T rejimi ile ilgili tüm sağkalım avantajı sağladığına yönelik istatistiksel olarak anlamlı veri olmaması nedeniyle bu rejimin üçüncü kuşak oluşu kesinleşmemiştir (¹⁸)

CALGB 9741 çalışmasında 3 haftada bir verilen ACx4→ Tx4 ile 2 haftada bir verilen ACx4→ Tx4 rejimleri karşılaştırılmıştır. Üçüncü kuşak rejimler için yapılan en uzun süreli (6,5 yıl) çalışmadır. İki haftada bir verilen rejim ile hastalık tekrarı ve ölüm riskinde istatistiksel olarak anlamlı %20'lik bir azalma kaydedilmiştir. Bu çalışmadan sonraki yapılan analizlerde 2 haftada bir verilen rejimin ER (+) hastalarda avantajlı olup olmadığı konusu araştırılmıştır. Bu rejim 3. kuşak rejimler arasında en kısa sürede (16 hafta) tamamlanan rejim olmakla beraber G-CSF desteği gerektirmesi nedeniyle birçok ülkede görece olarak daha maliyetli olmaktadır. Febril nötropeniden dolayı %2 oranında hastaneye yatış saptanmıştır (⁴⁴)

BCIRG 01 çalışmasında FAC rejimi TAC ile karşılaştırıldığında TAC rejimi ile 5 yıllık hastalık tekrarı ve ölüm riskinde yaklaşık %30 oranında azalma olduğu gösterilmiştir. Toplam 18 haftada tamamlanan bu tedavi rejiminde öncesinde profilaktik antibiyotik kullanımı ile febril nötropeni %24 oranında

görülmüşken, G-CSF kullanımı ile febril nötropeni %6 gibi düşük bir oranda görülmüştür⁽⁴⁵⁾

PACS 01 çalışmasında FE(100)Cx3→Dx3 ile FE(100)Cx6 rejimleri karşılaştırılmıştır. FE(100)Cx3→Dx3 rejimi ile 5 yıllık izlemde hastalık tekrarı ve ölüm riskinde istatistiksel olarak anlamlı yaklaşık %20'lik risk azalması olduğu gösterilmiştir. Toplam 18 haftada tamamlanan bu tedavi rejimi ile başlangıçta G-CSF profilaksisi yapılmadan febril nötropeni %11 oranında görülmüştür⁽⁴⁶⁾

GEICAM çalışmasında FE(90)Cx6 ile FE(90)Cx4→Tx8 (haftada bir) rejimi karşılaştırılmıştır. Yaklaşık 4 yıllık izlemde hastalıksız sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı azalma izlenmiş fakat tüm sağ kalımda istatistiksel olarak anlamlı etki izlenmemiştir. Toplam 18 haftada tamamlanan bu tedavi rejimi ile başlangıçta G-CSF profilaksisi yapılmadan febril nötropeni %5 oranında görülmüştür⁽⁴⁷⁾

Kathy Miller ve arkadaşlarının 1999'da yaptığı çalışmada doz yoğun ardışık antrasiklin+dosetaksiel rejim ile kombinasyon rejiminin etkinlik ve toksisitelerini göstermek amaçlanmıştır. Çalışmanın sonucunda ardışık tedavi ile kombinasyon rejimine göre etkinliğin arttığı fakat toksisitelerinin de arttığı gösterilmiştir⁽⁴⁸⁾. GEPARDUO çalışmasında da dosetaksiel içeren doz yoğun ve standart rejimler karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada ardışık AC-dosetaksiel ile doz yoğun A+dosetaksiel rejimleri etkinlik açısından karşılaştırılmıştır. Hastaların bir kısmına doksorubisin 50 mg/m² + dosetaxel 75 mg/m² 2 haftada bir 4 kür (ADOC) filgrastim desteği ile verilmiştir, bir kısmına da doksorubisin 60 mg/m² +siklofosfamid 600 mg/m² 3 haftada bir takiben dosetaksiel 100 mg/m² 3 haftada

bir 4 kür (AC-DOC) verilmiştir. Çalışmanın sonucunda AC-DOC ile %14,3 ADOC ile %7 oranında patolojik tam yanıt elde edilmiş ve istatistiksel olarak aradaki fark anlamlı ($P<0,001$) bulunmuştur. Nötropeni AC-DOC ile %66,4 , filgrastim desteği verilen ADOC ile %44,7 oranında saptanmıştır. Febril nötropeni oranları da AC-DOC grubunda daha yüksek saptanmıştır. Sonuç olarak AC-DOC kemoterapisi ADOC'a göre daha etkin bulunmuştur fakat nötropeni ve febril nötropeni AC-DOC'ta daha yüksek oranda görülmüştür⁽⁴⁹⁾.

CALGB 9741'de araştırılan doz yoğun rejimlerin 36 aylık izlem sonuçlarının olumlu olması nedeniyle Amerika'da nod pozitif meme kanserli hastalarda bu rejimler geniş bir kullanım alanı bulmuştur⁽¹⁸⁾.

CALGB 9741 çalışmasından farklı olarak diğer bazı çalışmalarda da doz yoğun tanımı kullanılmaktadır. Ancak bunların bir kısmında doz aralığı kısaltmakla beraber ilaç doz azaltımı da yapılmaktadır. Bir kısmında ise daha sık aralıklarla verilen birbirinden tamamen farklı rejimler karşılaştırılmıştır. Doz yoğun tedavinin tanımı basit şekliyle CALGB 9741 çalışmasında olduğu gibi 3 haftada bir verilen tedavinin dozlarının değiştirilmeden sıklığının artırılmasıdır. Birçok tedavi genelde 3-4 haftalık aralarla verilmektedir. Bu süre 6-8 hafta gibi sürelerle uzatılırsa mikrometastatik hastalık gelişimine neden olabilmektedir⁽¹⁸⁾. CALGB 9741 çalışmasında 4 tedavi kolu ve 2 hipotez değerlendirilmiştir. İlk hipotez kemoterapi ajanları kombine edilmeyip tek başlarına ardışık verildiğindeki etkinliği ile ilgilidir. İkinci hipotez ise adjuvan tedavi daha kısa aralıklarla (doz yoğun) verildiğinde etkinliğinin değerlendirilmesidir.

1. kol: Ax4+ Tx4+ Cx4 (3 haftada bir)

2. kol: Ax4+ Tx4+ Cx4 (2 haftada bir filgrastim ile)

3. kol: ACx4+ Tx4 (3 haftada bir)

4. kol: ACx4+ Tx4 (2 haftada bir filgrastim ile)

Çalışma 2005 hastadan oluşmakta, tüm hastaların %50'si 50 yaş altı hastalardan oluşmaktadır. %35'ine lumpektomi yapılmış, %60'ında tümör 2 cm'den büyük, %59'unda 1-3 lenf nodu (+), %65'inde ER (+)'tir. 3 yıllık izlem sonunda ardışık ve kombinasyon rejimleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır fakat doz yoğun rejimlerde 3 haftada bir verilen rejimlere göre anlamlı bir üstünlüğü olduğu gözlenmiştir. Ayrıca ER (+) hastalarda %19, ER(-) hastalarda %32 oranında hastalık tekrarında azalma olduğu gösterilmiştir. 5 yıllık izlem sonunda ER (+) hastalarda tüm sağ kalıma katkısı %1 oranında iken ER (-) hastalarda bu oran %22 olup istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. Doz yoğun ve standart tedavi alan hastalarda yan etkiler açısından derece (D) 3-4 nötropeni ve febril nötropeninin doz yoğun grupta daha az görülmesi dikkati çekmiştir (^{18 44}).

Ele aldığımız kemoterapi protokollerindeki ajanların etki mekanizmaları ve yan etkilerinden aşağıda bahsedilmektedir.

5.1.1 Antrasiklinler

Antrasiklinlerin etki mekanizması DNA'ya yüksek afinite ile bağlanarak topoizomerez II'nin aktivitesini engellemek ve DNA-topoizomerez II kompleksini stabilize etmektir. Ek olarak antrasiklinlerdeki kinon yapısı oksidasyon-redüksiyon reaksiyonlarını katalizlemektedir. Dolayısıyla serbest oksijen

radikalleri artmakta ve antrasiklinler bu yolla antitümör etkinlik göstermektedirler⁽⁵⁰⁾.

Erken evre meme kanserinin adjuvan tedavisinde çoğunlukla antrasiklinli kemoterapi kombinasyonları kullanılmaktadır. Antasiklinler önemli derecede sağkalım avantajına sahiptir⁽⁵¹⁾ fakat hangi hasta alt grubunun bu ilaçlardan en iyi fayda göreceği konusu hala tartışılmaktadır. Antrasiklinlerle cerb B2 ve topoizomeraz IIA ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.⁽³⁰⁾

Cerb B2, topoizomeraz IIA ve antrasiklinler

Cerb B2 ekspresyonu meme kanserli hastaların yaklaşık %30'unda görülmektedir ve kötü prognostik bir faktör olarak tanımlanmaktadır⁽³⁰⁾. Cerb B2 (+) olan hastaların antrasiklinli rejimlere mi antrasiklinsiz rejimlere mi daha iyi yanıt vereceği konusunda birçok çalışma yapılmıştır. Cerb B2 (+) meme kanserli hastalarda antrasiklinler hem tüm sağkalım hem de hastalıksız sağkalım avantajı sağlamaktadır^(52 53).

Antrasiklinler DNA replikasyonunda anahtar rol oynayan topoizomeraz IIA enzimini inhibe etmektedirler. Topoizomeraz IIA ekspresyonu yüksek olan hastalarda antrasiklinlere karşı artmış hassasiyet söz konusudur^(54 55).

Cerb B2 ve topoizomeraz IIA 17. kromozomda yan yana bulunmaktadır. Cerb B2 (+) meme kanserli hastalarda %40 oranında topoizomeraz IIA ekspresyonu izlenmekte iken cerb B2 (-) hastalarda topoizomeraz IIA gen ekspresyonunun çok nadir olduğu tespit edilmiştir.⁽⁵⁴⁾

5.1.2 Taksanlar

Taksanlar mikrotübüllerin beta tübülün alt ünitelerinin iç kısımlarına bağlanarak ve hücre yapısını parçalayarak hücre ölümüne neden olmaktadır.⁽³⁰⁾

Cerb B2 ve taksanlar

Taksanlara tedavi yanıtında cerb B2'nin prediktif bir biyolojik belirteç olduğunu değerlendiren çalışmalar vardır. Taksanlarla ilgili adjuvan tedavi çalışmalarında hem cerb B2 (+) hem de cerb B2 (-) olan hastalarda taksanların faydası olduğu gösterilmiştir⁽⁵²⁾.

Tau proteini ve taksanlar

Mikrotübül proteini olan tau, mikrotübüllerin düzenlenmesini ve stabilizasyonunu sağlamaktadır⁽³⁰⁾. Gen ekspresyon analizleri tau proteini ekspresyonu düşük olan hastalarda neoadjuvan paklitaksel uygulaması ile kemoterapiye hassasiyetin arttığını ve patolojik tam yanıtın arttığını göstermektedir⁽⁵⁶⁾. Bu durumda düşük tau ekspresyonu taksanlara hassasiyeti değerlendirmede prediktif bir klinik biyolojik belirteç olarak kabul edilebilir⁽³⁰⁾. Tau ekspresyonu ayrıca ER ekspresyonu ile de yakından ilişkilidir ve ER (+) meme kanserli hastalarda endokrin hassasiyet için prediktif bir faktördür^(57 58). Oysa ER pozitif olan hastalarda düşük tau proteini ekspresyonu tümörün taksan kemoterapisine yanıtı olduğunu düşündürmektedir⁽⁵⁸⁾.

P53 ve taksanlar

P53 normal hücre büyümesinin düzenlenmesinde ve hücre apoptozisinde rol oynayan bir tümör süpressör gendir. Yaban tip p53'te mutasyon, delesyon ve aşırı ekspresyon görülmektedir (³⁰). P53 mutasyonu meme kanserinde bağımsız bir negatif prognostik belirteç olarak kabul edilmektedir (⁵⁹).

Prediktif belirteç olarak p53'ün rolü çok net bilinmemektedir (³⁰).

5.1.3 DNA Hasarı Yapan Ajanlar

Alkile edici ajanlar siklofosfamid ve platin deriveleri hücre gelişimini inhibe ederek ve DNA hasarı yaparak hücre ölümünü uyarak etki göstermektedir. Siklofosfamid meme kanserinde adjuvan kemoterapide sıklıkla kullanılmakta fakat platin derivelerinin etkinliği kesin bilinmemekte olduğu için kullanılmamaktadır (³⁰).

Tüm meme kanserli olguların yaklaşık %5-10 kadarını herediter meme kanseri oluşturmaktadır. Herediter meme kanserlerinin %24-40'ında ise BRCA1 mutasyonu bulunmaktadır (³⁰). BRCA1 mutasyonlu kadınlarda yaşam boyu %56-85 oranında meme kanseri gelişme riski mevcuttur. (⁶⁰). On yedinci kromozom üzerinde bulunan BRCA1 geni deoksiribonükleik asit (DNA) gen aktarımını sağlayan DNA onarıcı proteinleri kodlamaktadır. BRCA1 geninde mutasyon ise DNA onarımını önlemektedir. DNA onarımının yokluğunda ise DNA hasarlayıcı ajanlar daha etkili olmaktadır. (^{61 62 63})

5.2 Anti HER2 tedavi:

Transtuzumab %30'dan fazla immünohistokimyasal boyaması olan ve FISH 2.2 + 'in üstünde olan hastalarda etkili olmaktadır. Transtuzumab tedavisinin standart süresi 1 yıl olarak kabul edilmiştir. Aksiller nod tutulumu olmayan ve tümör boyutu <1cm olan kadınlarda standart tedavi olarak kabul edilmemiştir ⁽⁶⁴⁾

6. ADJUVAN KEMOTERAPİ REJİMLERİ

Adjuvan sitotoksik kemoterapi verilmesi gerektiğinde günümüzde kombinasyon kemoterapi rejimleri tercih edilmektedir. Adjuvan kemoterapi kılavuzlarının son sürümlerinde kemoterapi rejimi seçiminde aksiller lenf nodu durumu ayrımı yapılmamaktadır ⁽⁸⁾.

Öncelikli olarak tercih edilenler:

TAC ⁽⁴⁵⁾

Dosetaksel 75 mg/m² iv 1.gün

Doksorubisin 50 mg/m² iv 1.gün,

Siklofosfamid 500 mg/ m² iv 1.gün

Her 21 günde bir altı kür (her kür filgrastim desteği ile)

Doz-yoğun AC – paklitaksel ⁽⁴⁴⁾

Doksorubisin 60 mg/m² iv 1.gün,

Siklofosfamid 600 mg/ m² iv 1.gün

Her 14 günde bir 4 kür

Paklitaksel 175 mg/m², 3 saatlik iv infüzyon 1. gün ve her 14 günde bir 4 kür (her kür filgrastim desteği ile)

AC - paklitaksel (^{41 42 65})

Doksorubisin 60 mg/m² iv 1.gün,

Siklofosfamid 600 mg/ m² iv 1.gün

Her 21 günde bir 4 kür

Paklitaksel 80 mg/m², 1 saatlik iv infüzyon haftalık, toplam 12 hafta

TC (⁶⁶)

Dosetaksel 75 mg/m² iv 1.gün

Siklofosfamid 600 mg/ m² iv 1.gün

Her 21 günde bir 4 kür

AC (⁶⁷)

Doksorubisin 60 mg/m² iv 1.gün,

Siklofosfamid 600 mg/ m² iv 1.gün

Her 21 günde bir 4 kür

Diğer Adjuvan Rejimler

FAC (^{68 69})

5-florourasil 500 mg/m² iv 1&8. günler ya da 1&4. günler

Doksorubisin 50 mg/m² iv 1.gün (ya da 72 saatlik sürekli infüzyon)

Siklofosfamid 500 mg/ m² iv 1.gün

Her 21 günde bir 6 kür

CAF (⁷⁰)

Siklofosfamid 100 mg/m² iv 1.gün

Doksorubisin 30 mg/m² iv 1&8. günler

5-florourasil 500 mg/m² iv 1&8. günler

FEC (⁷¹)

Siklofosfamid 75 mg/m² po 1-14. günler

Epirubisin 60 mg/m² iv 1&8. günler

5-florourasil 500 mg/m² iv 1&8. günler

Kotrimaksazol desteği ile, her 28 günde bir 6 kür.

CMF (⁷²)

Siklofosfamid 100 mg/ m² po 1-14. günler

Metotreksat 40 mg/m² iv 1&8. günler

5-florourasil 600 mg/m² iv 1&8. günler

Her 28 günde bir 6 kür

AC-Dosetaksel (^{48 49})

Doksorubisin 60 mg/m² iv 1.gün

Siklofosfamid 600 mg/ m² iv 1.gün

Her 21 günde bir 4 kür

Dosetaksel 100 mg/m² iv 1.gün

Her 21 günde bir 4 kür

AC-Paklitaksel (^{41 42 65})

Doksorubisin 60 mg/m² iv 1.gün

Siklofosfamid 600 mg/m² iv 1.gün

Her 21 günde bir 4 kür

Paklitaksel 175-225 mg/m² 3 saatlik iv infüzyon 1.gün

Her 21 günde bir 4 kür

EC (⁷³)

Epirubisin 100 mg/m² iv 1. gün

Siklofosfamid 830 mg/ m² iv 1.gün

21 günde bir 8 kür

Doz-yoğun A-T-C (⁴⁴)

Doksorubisin 60 mg/m² iv 1.gün Her 14 günde bir 4 kür

Paklitaksel 175 mg/m² 3 saatlik iv infüzyon 1.gün Her 14 günde bir 4 kür

Siklofosfamid 600 mg/ m² iv 1.gün her 14 günde bir 4 kür

(Bütün kürler filgrastim desteği ile)

FEC-Dosetaksel (⁷⁴)

5-florourasil 500 mg/m² iv 1. gün

Epirubisin 100 mg/m² iv 1. gün

Siklofosfamid 500 mg/ m² iv 1.gün

Her 21 günde bir 3 kür

Dosetaksel 100 mg/m² iv 1.gün her 21 günde bir 3 kür

7. KEMOTERAPİ AJANLARINA BAĞLI YAN ETKİLER

Meme kanserinde sık kullanılan kemoterapi ajanlarına bağlı yan etkiler aşağıda anlatıldığı gibidir.

7.1 Antrasiklinler-Doksorubisin

Doksorubisin ile sık görülen akut yan etkiler kemik iliği baskılanması, mukozit, bulantı, kusma ve saç dökülmesidir (⁵⁰). Kemik iliği baskılanması akut doz kısıtlayıcı toksisitedir ve tedavinin yaklaşık 10-14. günlerinde en derin beyaz

küre düşüşü olmaktadır (⁵⁰) Doz-yoğun kemoterapilerin daha da yaygınlaşmasıyla febril nötropeni ve onun neden olacağı yaşam kalitesindeki bozuklukları önlemek için günümüzde G-CSF desteği meme kanserli hastalarda artan oranlarda kullanılmaktadır (⁷⁵). Artan G-CSF kullanımının da akut myeloid lösemi (AML) ve myelodisplastik sendrom (MDS) gelişme riskinde artışa neden olduğu bilinmektedir(⁷⁶).

İshal, bulantı, kusma, mukozit gibi yan etkiler doz ve uygulama şekline bağlı yan etkilerdir. Uygulamadan önce verilen antiemetiklerle ve infüzyonel uygulamalarla bulantı daha az olmaktadır. Doksorubisin ayrıca potent bir vezikan ilaçtır. Damar dışına kaçtığında çok ciddi doku nekrozuna neden olabilir. Bunu önlemek için buz ve dimetilsulfoksid tedavisi uygulanmaktadır. Doksorubisinin diğer bir yan etkisi ie geç dönemde lösemi gelişmesidir (⁵⁰).

Antrasiklinlerin kardiyomyopati, konjestif kalp yetmezliği ve aritmiler gibi kronik kardiyak toksisiteleri 1-3 aylık dönemde gelişmektedir. Kardiyomyopati gelişimi hem kümülatif doza hem de ilacın uygulanma şekline bağlıdır. Ayrıca h,pertansiyon, daha önceden bilinen kardiyak hastalığının olması, mediastene radyoterapi almış olması, diğer kardiyotoksik ilaçların ya da antrasiklinlerin daha önce kullanılmış olması ve paklitaksel, siklofosfamid, transtuzumab gibi kardiyotoksik ilaçların eş zamanlı kullanılması kardiyak toksisite gelişiminde etkilidir.(^{77 78})

Antrasiklinler karaciğerde metabolize olmakta ve safra ile atılmaktadır. Bilirubin yüksekliği geliştiğinde doz azaltımı gerekmektedir (⁵⁰).

7.2 Taksanlar

7.2.1 Paklitaksel

Paklitakselin en önemli toksisitesi nötropeni gelişmesidir. Üç haftada bir olan rejimlerde nötropeniye girme günleri genellikle 8-10. günlerdir. Geriye dönüşü ise 15-21. günlerdir. Gelişen nötropeni kümülatif değildir ve nötropenin süresi öncesinde ağır bir kemoterapi almış olsa bile kısa olmaktadır. Ciddi nötropeni gelişmesinde en önemli farmakolojik etken plazma ilaç konsantrasyonunun yüksek düzeylerinin idame etmesidir (0.05 - 0.10 mcmlol). Etkin profilaksi yapılan hastaların %3'ünde ciddi hipersensivite reaksiyonu gelişmektedir. Ciddi hipersensivite reaksiyonları genellikle ilk uygulamada ve ilk 10 dakikada gelişmektedir, ilacın kesilmesiyle hemen geçmektedir. Ciddi hipersensivite reaksiyonu gelişen hastalarda yüksek doz kortikosteroid tedavisi çok başarılıdır. Aşırı duyarlılık reaksiyonlarını önlemek için tedaviden 6 ve 12 saat önce 20 mg oral ya da iv deksametazon uygulaması ve 30 dakika öncesinde histamin 1 ve histamin 2 resaptör antagonisti önerilmektedir. Ayrıca ilaç uygulamasından 30 dakika önce tek doz iv 20 mg deksametazon etkili profilaksi için önerilmektedir (⁵⁰).

Paklitaksele bağlı simetrik eldiven çorap tarzda dağılım gösteren bir periferik nöropati gelişmektedir (⁷⁹). Nörolojik muayene ile duyuşsal kayıp, derin tendon reflekslerinin kaybı anlaşılmaktadır, nörofizyolojik değerlendirmelerle ise aksonal dejenerasyon ve demiyelinizasyon bulguları açığa çıkmaktadır. Üç haftada bir 3-24 saatlik olan uygulamalarda <200 mg/m² dozlarda ya da haftalık <100 mg/m² sürekli olan uygulamalarda nöropati çok sık görülmemektedir.

Nörotoksisitenin gelişmesini ve ilerlemesini önleyici ya da var olan nörotoksisite bulgularını etkin bir şekilde düzeltici olduğu kesin olan kanıtlanmış bir ilaç yoktur (⁷⁹). Hastaların %30'undan fazlasında kardiyak ritm bozuklukları, kısa süreli sinüs bradikardileri olduğu bilinmektedir. İlaça bağlı ishal, bulantı, kusma çok sık karşımıza çıkmamaktadır. Nadir de olsa ciddi hepatotoksisite ve pankreatit de görülebilir (^{50 80 81}).

7.2.2 Dosetaksel

Dosetaksel ile en çok karşımıza çıkan toksisite de nötropenidir (⁸²) Üç haftada bir olan uygulamalarda nötropenin başlangıcı genelde 8. gün geriye dönüşü ise 15-21. gündür. Haftalık ve daha düşük dozda uygulandığında nötropeni daha az görülmektedir. Üçüncü boşlukta sıvı birikimi, ödem ve kilo alımı ile karakterize olan sıvı retansiyon sendromu gelişmektedir. Sıvı retansiyonu kümülatiftir ve artmış damar geçirgenliğinden kaynaklanmaktadır. Sıvı retansiyonunu önlemek için profilaktik steroid tedavisi ve diüretik uygulaması önerilmektedir. Aşırı duyarlılık reaksiyonları premedikasyon almayan hastaların %31'inde görülmektedir (⁸²). Aşırı duyarlılık reaksiyonları tedaviye başlar başlamaz dakikalar içinde ortaya çıkmakta ve kesilmesini takiben yaklaşık 15 dakikada geçmektedir. Önerilen profilaksi dosetaksel başlamadan 3-5 gün öncesinde günde iki kez oral 8 mg deksametazon uygulaması ve ilaç verilmeden 30 dakika öncesinde histamin 1 reseptör antagonisti verilmesidir (⁵⁰).

Cilt toksisiteleri hastaların %50-75'inde görülmektedir (⁵⁰).

Dosetaksel ile paklitakselinkine benzeyen bir nörotoksisite görülmektedir. (79) Paklitaksel ile karşılaştırıldığında nörosensoriyel ve nöromüsküler yan etkileri daha hafif olmaktadır. Yüksek dozda verildiğinde halsizlik hastalarda kalıcı bir hal almaktadır. Stomatit de paklitaksele göre dosetakselle daha sık karşımıza çıkmaktadır.(50)

7.3 Alkile Edici Ajanlar-Siklofosfamid

Siklofosfamid en sık kullanılan alkilleyici ajandır. Öncül bir ilaçtır, karaciğerde metabolize olup aktif formuna dönüşür (50).

Kemik iliği toksisitesi alkile edici ajanların doz kısıtlayıcı yan etkilerindendir. Kan elemanlarının hepsinde düşüş yapmaktadır (83). Ağır nötropeni yapar fakat çabuk geri döner, diğer alkilleyici ajanlara göre daha az şiddette trombositopeni yapar. Çok yüksek dozlarda (>200 mg/kg) verildiğinde kan elemanlarının sayılarının normale dönüşü 21-28 günü bulmaktadır. Diğer toksisiteleri arasında bulantı, kusma, saç dökülmesi, immünsüpresyon, akut nonlenfositik lösemi, uygunsuz antidiüretik hormon sendromu, pulmoner fibrozis ve hemorajik sistittir (50).

8. G-CSF KULLANIMI VE BUNA BAĞLI YAN ETKİLER

Avrupa ve Amerika tarafından kabul edilen resmi kılavuzlarda hastaya ait faktörler ve kemoterapi rejimlerine bağlı faktörlerin tümü birleştirildiğinde febril nötropeni gelişme riski $\geq 20\%$ ise G-CSF profilaksisi önerilmektedir (84 85 86 87 88). Febril nötropeni gelişme riski $\geq 20\%$ olan rejimlerin başında meme kanserinde

uygulanan antrasiklin-taksan içeren rejimler gelmektedir. Meme kanseri dışında hodgkin dışı lenfomalarda kullanılan siklofosfamid, antrasiklin, vinkristin ve prednizolondan oluşan CHOP rejimi, mide-baş-boyun kanserlerinde uygulanan dosetaksel, sisplatin ve floourasilden oluşan rejimlerde de febril nötropeni riski $\geq 20\%$ 'dir (^{84 86 89 90 91}).

G-CSF kullanımı ayrıca küratif ya da sağkalımı uzatan tedavilerde önerilmektedir. Eğer kemoterapi doz yoğunluğu azaltıldığında hastalığın gidişatı kötüleşiyorsa ya da doz yoğun tedavi ile sağkalım avantajı elde edilecekse G-CSF profilaksisi kullanılmalıdır (⁸⁴).

G-CSF kullanımı ile kemik ve kas iskelet sistemi ağrıları, eklem ağrıları, lökositoz gibi yan etkiler erken dönemde görülmektedir (^{92 93 94}). Ayrıca uzun dönemde AML, MDS gibi ikincil malignite gelişimi riski olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmektedir (⁷⁶).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Onkoloji Bilim Dalı'nda tedavi edilen ve adjuvan kemoterapi olarak antrasiklin ve taksan içeren kombinasyonları alan meme kanserli 100 hastanın dosyaları retrospektif olarak tarandı. Adjuvan kemoterapiyi 21 gün (standart) ve 14 günlük (doz yoğun) aralarla almış hastalarda gelişen yan etkilerin dökümü ve karşılaştırması yapıldı. Doz yoğun paklitaksel, standart paklitaksel, doz yoğun dosetaksel ve standart dosetaksel kemoterapilerini alan hastaların tıbbi kayıtları incelendi. Başlangıç dozlar doksorubisin için 60 mg/m^2 , siklofosamid için 600 mg/m^2 , paklitaksel için 175 mg/m^2 ve dosetaksel için 100 mg/m^2 olarak verildi.

Araştırmaya dahil olma kriterleri:

- a. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Onkoloji Bilim Dalı'na takip edilmek ve meme kanseri tanısı ile adjuvan antrasiklin ve taksan kemoterapisi almış olmak
- b. Başka bir malign hastalık tanısı ya da bu yönde şüphenin bulunmaması
- c. 18 yaşın üstünde olmak
- d. Hastalığa ait metastaz bulgularının olmaması

Hastaların araştırmadan çıkarılma kriterleri:

- a. Başka bir malign hastalık tanısı ya da bu yönde şüphenin bulunuyor olması
- b. 18 yaşın altında olmak
- c. Metastatik hastalığın bulunuyor olması

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Onkoloji Bilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Araştırma için Ankara 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alındı.

Araştırma sonucunda elde edilen verilerin değerlendirilmesinde SPSS 11 istatistik paket programı kullanıldı.

Toksisiteler Ulusal Kansere Enstitüsü Genel Toksikite Kriterleri (NCI CTC)

3. sürümüne göre D 1-4 arasında değerlendirildi (Tablo 2). Buna göre;

D1: Hafif

D2: Orta

D3: Ağır

D4: Yaşamı tehdit eden toksisiteler

D5: Toksisitelere bağlı ölüm ortaya çıkmasıdır.

Değerlendirmelerimizde istatistiksel olarak çalışmayı kolaylaştırmak amacıyla D1+D2→Hafif, D2+D3→Ciddi olarak adlandırdık.

Hastaların hiçbirinde bu toksisitelerden ölüm görülmediği için D5 toksisiteye rastlanmadı. Nötropeni, anemi ve trombositopeni dereceleri, doz gecikmeleri, doz azaltımları, febril nötropeni, transfüzyonlar, G-CSF kullanımı, nöropati gelişimi, tırnak değişiklikleri, hepatotoksiste, kardiyak toksiste gibi bilgiler kaydedildi. Hepatotoksiste açısından hastaların serum alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) düzeyleri; kardiyak toksiste açısından ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve nöropati açısından duyuşal semptomları değerlendirildi (Tablo 2). Bununla birlikte yaş, menopozal ve nodal durumlar, hormon reseptör ve cerb B2 durumu, tümör lokalizasyonu, tümör

derece ve histolojisi, yapılan cerrahi, ek hastalıklar, ailede kanser öyküsü gibi hastayla ilgili bilgiler kaydedildi.

İstatistiksel analiz olarak tanımlayıcı istatistik, Fisher'ın kesin testi ve Ki-kare testi gerektiği yerlerde kullanıldı ve $P<0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Tablo 2. Sık rastlanan yan etkilerin toksisite dereceleri (CTCAE v:3)

	D 1	D 2	D 3	D 4
Nötrofil (/mm³)	N - 1500	<1500 - 1000	<1000 - 500	<500
Hemoglobin (g/dL)	N - 10	<10 - 8	<8 - 6,5	<6,5
Trombosit (/mm³)	N - 75000	<75000 - 50000	<50000 - 25000	<25000
Duyusal nöropati	Asemtomatik; DTR kaybı ya da fonksiyonları etkilemeyen parestezi,	Fonksiyonları etkileyen fakat günlük yaşamı etkilemeyen parestezi	Günlük yaşamı etkileyen parestezi	Duyu kaybı
Tırnak değişikliği	Renk değişikliği, tırnakta çukurlaşmalar	Tırnağın kısmi ya da tam kaybı; tırnak yatağında ağrı	Bu değişikliklerin günlük yaşamı etkilemesi	-
Hepatik (AST, ALT yüksekliği)	N – 2,5xN	2,5xN – 5xN	5xN – 20xN	> 20xN
Kardiyak (sol ventrikül sistolik fonksiyon)	Asemtomatik, EF <60 – 50%	Asemtomatik, EF <50 – 40%	Semptomatik, EF <40 – 20%	Semptomatik, EF <20%

D: Derece N: Normal değer, DTR: Derin tendon refleksi, , EF: Ejeksiyon fraksiyonu, AST:

Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz

BULGULAR

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Onkoloji Bilim Dalı'nda tedavi edilen ve adjuvan kemoterapi olarak antrasiklin ve taksan içeren kombinasyonlar alan meme kanserli 100 hastanın dosyaları geriye dönük olarak tarandı. Tüm hastaların yaş ortancası $47,6 \pm 8,7$ (20-74) ve ortanca tümör boyutu $2,8 \pm 1,3$ cm (0,4-8 cm) idi. Çalışmaya alınan hastaların 27'sinde (%27) ailede kanser öyküsü vardı. Hastaların 12'sinde (%12) hipertansiyon, 7'sinde (%7) hipertansiyon+diyabetes mellitus, 1'inde (%1) romatoid artrit, 3'ünde (%3) aterosklerotik kalp hastalığı, 7'sinde (%7) ise eşlik eden diğer hastalıklar vardı. Hastaların tanı anında 60'ı (%60) premenopozal, 40'ı (%40) postmenopozaldi. Tümör 53 hastada (%53) sağ, 44 hastada (%44) sol ve 3 hastada (%3) bilateral yerleşimliydi. Hastaların 85'ine (%85) modifiye radikal mastektomi (MRM), 15'ine (%15) meme koruyucu cerrahi yapılmıştı. Yetmiş üç hasta (%73) ER (+), 75 hasta (%75) PR (+), 31 hasta (%31) cerb B2 (+)'ti.

Hastaların 50'si (%50) 1-3 lenf nodu (+), 30 hasta (%30) 4-9 lenf nodu (+), 14 hasta (%14) ≥ 10 lenf nodu (+) ve 6 hasta (%6) lenf nodu negatifti (Tablo 3). Nod (-) hastaların ER (-) olduğu dikkati çekti. Ayrıca bu hastaların aynı zamanda tümör boyutunun 2 cm'in üstünde olması, yüksek dereceli olması, cerb B2 (+) ve 35 yaştan genç olması bir ya da daha fazla yüksek risk faktörüne sahip oldukları görüldü.

Tablo 3. Hastaların genel özellikleri

Toplam hasta sayısı	100
Ortanca yaş	47,6±8,7
Ortanca tümör boyutu	2,8±1,3 cm
Ailede ca. öyküsü	27
Menopoz durumu	Pre: 60, Post: 40
Lokalizasyon	Sağ: 53, Sol: 44, Bilateral: 3
Operasyon	MRM: 85, Meme koruyucu cerrahi: 15
Reseptör durumu	ER (+): 73, ER (-): 27 PR (+): 75, PR (-): 25
Cerb B2	31 (+), 69 (-)
Lenf nodu	Nod (-): 6 Nod (+): 94 (N1:50, N2:30, N3:14)
Tümör histolojisi	İDK:83, İLK:3, Mikst:14
Tümör derecesi	İyi:2, orta:56, kötü:39, 3 hastanın ki bilinmiyor
Doz azaltımı	5
Kür erteleme	7
Nötropeni	Hafif (D 1-2): 12 , Ciddi (D 3-4): 28
Anemi	Hafif (D 1-2): 39 , Ciddi (D 3-4): 2
Nöropati	11
Febril nötropeni	3
Hepatotoksisite	26
Kardiyak toksisite	3
Trombositopeni	4 (tümü D 1)
Tırnak değişikliği	7

İDK: İnfiltratif duktal karsinom, İLK: İnfiltratif lobüler karsinom, ER: Östrojen reseptörü, PR: Progesteron reseptörü, MRM: Modifiye Radikal Mastektomi

Hastaların 31'i doz yoğun tedavi alırken 69'u standart tedavi almıştı (Tablo 4).

Tablo 4: Hastaların dağılımı

Hastalar	Doz yoğun (n=31)	Standart (n=69)
Paklitaksel	26 (%80,7)	10 (%14,4)
Dosetaksel	5 (%19,3)	59 (%85,6)

Doz yoğun tedavi alan hastaların genel özellikleri

Doz yoğun rejimlerin premenopozal hastalarda daha çok tercih edildiği görüldü. Doz yoğun gruplarda yaş ortancası 43,2±6,8 (30-56) idi. Toplam 31 hastanın 25'i (%80) premenopozal hastalardan oluşmaktaydı. Hastaların 13'ünde (%41,9) tümör sağ, 17'sinde (%54,8) sol ve 1'inde (%3,2) bilateral yerleşimliydi, 26'sı (%83,9) MRM, 5'i (%16,1) meme koruyucu cerrahi geçirmişti. Bir hasta (%3,2) evre I, 6 hasta evre IIA (%19,4), 9 hasta evre IIB (%29), 12 hasta evre IIIA (%38,7), 3 hasta (%9,7) evre IIIC'yd.

Hastaların 20'si (%64,5) ER(+) ve 11'i (%35,5) cerbB2 (+)'ti. Doz yoğun alan hastaların 16'sında (%51) anjiolenfatik invazyon vardı (Tablo 5). Hastaların 25'i (%80,6) İDK, 6'sı (%19,4) mikst histopatolojiye sahipti. Ortalama tümör boyutu 2,6±1,1 cm (0,5-5,5)'di. Doz yoğun gruptaki 28 hastanın (%91,3) lenf nodu pozitif (Tablo 5).

Standart tedavi alan hastaların genel özellikleri

Bu gruptaki 69 hastanın yaş ortancası 49,6±8,7'yd (20-74), 35'i (%50,7) premenopozal hastalardan oluşmaktaydı. Hastaların 40'ında (%58) tümör sağ,

27'sinde (%39,1) sol, 2'sinde (%2,9) bilateral yerleşimliydi. 59'u (%85,5) MRM, 10'u (%14,5) meme koruyucu cerrahi geçirmişti. Hastalardan 9'u evre IIA (%13), 28'i evre IIB (%40,6), 20'si evre IIIA (%29), 1'i evre IIIB (%1,4), 11'i evre IIIC (%15,9)'den oluşmaktaydı.

Standart gruptaki hastaların 53'ü (%76,8) ER(+) ve 19'u (%27,5) cerb B2 (+)'ti. Ondokuz hastada (%27,5) anjiolenfatik invazyon vardı (Tablo 5). Hastaların 58'i (%84,1) İDK, 3'ü (%4,3) infiltratif lobüler karsinom, 8'i (%11,6) mikst histopatolojiye sahipti. Ortanca tümör boyutu $3\pm 1,3$ cm (0,4-8)'di. Standart grupta 66 hastanın (%95,7) lenf nodu pozitif (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların gruplara göre genel özellikleri

	Doz yoğun (n=31)	Standart (n=69)
Yaş (ort)	43,2±6,8	49,6±8,7
Tümör.boyutu(ort) (cm)	2,6±1,1	3±1,3
Ailede ca.	10 (%32,3)	17 (%24,6)
Premenopozal	25 (%80,6)	35 (%50,7)
Postmenopozal	6 (%19,4)	34 (%49,3)
ER (+)	20 (%64,5)	53 (%76,8)
ER (-)	11 (%35,5)	16 (%23,2)
Nod (+)	28 (%91,3)	66 (%95,7)
Nod (-)	3 (%9,7)	3 (%4,3)
Cerb B2 (+)	11 (%35,5)	20 (%29)
Cerb B2 (-)	20 (%64,5)	47 (%68,1)
Bilinmeyen	-	2 (%2,9)
İDK	25 (%80,6)	58 (%84,1)
İLK	-	3 (%4,3)
Mikst	6 (%19,4)	8 (%11,6)
Anjiolenfatik	16 (%51,6)	19 (%27,5)

Doz yoğun ve standart tedavi alan hastaların genel özelliklerinin karşılaştırması

Çalışmamıza katılan doz yoğun gruptaki hastaların yaş ortancası 43,2 olup standart gruptaki hastalardan (49,6) daha gençti ve bu genç hasta grubunun %32,3'ünde ailede kanser öyküsü mevcuttu, daha ileri yaş hastalardan oluşan standart grupta ise ailede kanser öyküsü hastaların %24,6'sında vardı. Doz yoğun

grubun %80,6'sını premenopozal hastalar oluşturunken standart gruptaki premenopozal hastalar %50,7'sini oluşturmaktaydı ve aralarındaki fark anlamlıydı ($P=0,007$). Doz yoğun grupta ER (-) hastaların oranı standart gruba göre daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (%35,5'e %23,2 $P=0,22$). Doz yoğun gruptaki hastaların %91,3'ü nod pozitif iken standart grubun %95,7'si nod pozitif. Doz yoğun grupta 4 ve daha fazla lenf nodu pozitif olan hastalar bu gruptaki 31 hastanın 14'ünü (%45,2) oluşturmaktaydı; standart gruptaki 69 hastanın 30'unu (%43,5) oluşturmaktaydı ($P=1$). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da 4 ve daha fazla lenf nodu pozitif olan hastaların oranı doz yoğun grupta daha yüksekti (%45,2'ye %43,5 $P=1$). Doz yoğun gruptaki hastaların çoğu evre IIIA (%38,7) ve evre IIB (%29) hastalardan oluşmaktaydı. Standart gruptaki hastaların çoğu evre IIB (%40,6) ve evre IIIA (%29) hastalardan oluşmaktaydı. Doz yoğun grupta cerb B2 (+) olan hastaların oranı standart gruba göre daha yüksekti (%35,5'e %29 Ki-kare (χ^2)=1,2 $P=0,54$). Anjiolenfatik invazyon oranı doz yoğun grupta doz dens gruba göre itatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti (%51,6'ya %27,5 $P=0,02$). Her iki gruptaki hastaların çoğunun tümör histolojisi İDK'ydı. Standart grupta 3 hasta (%4,3) İLK iken doz yoğun grupta İLK'ya rastlanmadı. Mikst histolojiye sahip hasta oranı doz yoğun grupta daha yüksekti. Ortanca tümör boyutu standart gruptaki hastalarda doz yoğun gruba göre daha büyüktü (3 cm'e 2,6 cm).

Doz yoğun tedaviye bağı toksisiteler

Toplam 31 hastanın 2'sinde (%6,5) D1, 2'sinde (%6,5) D2, 10'unda (%32,3) D3 ve 7'sinde (%22,6) D4 nötropeni gelişmişti, 10 hastada (%32,3) tedavi süresince nötropeni gelişmedi (Tablo 6). Ondört hastada (%45,2) anemi gözlenmezken 10 hastada (%32,3) D1, 6 hastada (%19,4) D2, 1 hastada (%3,2) D3 anemi gözlendi ve D4 anemiye rastlanmadı. Bir hastada (%3,2) D1 trombositopeni, 10 hastada (%32,2) nöropati (1'inde D3 olacak şekilde) görüldü. Nöropati gelişen hastaların tümü paklitaksel alan gruptaydı. Sekiz hastada (%30,8) hepatotoksisite, bu hastaların birinde ciddi hepatotoksisite (D3) izlendi. Yedi hastada (%22,5) paklitaksel kullanımı sırasında tırnak değişiklikleri izlendi, bu hastalardan sadece 1'inde ciddi (D3) tırnak değişikliği gelişti (Tablo 6, Resim 1). Doz yoğun grupta febril nötropeni ve buna bağı hastaneye yatış yoktu. Bir hastaya D3 anemisinden dolayı kan transfüzyonu yapılmıştı. Hastaların 2'sinde (%6,5) kardiyak toksisite izlendi. Bu hastaların birinde D1, diğerinde D2 kardiyak toksisite gelişti ve 2'si de paklitaksel alan gruba aitti. D2 kardiyak toksisite gelişen hasta transtuzumab ile beraber paklitaksel almaktaydı.



Resim1. D3 tırnak değişikliği gelişen bir hasta

Yan etki kontrolü için 4 hastada (%12,9) ilaç doz azaltımı, 5 hastada (%16,1) kür erteleme yapılmıştı. Kür erteleme 1 hastada 3. kür paklitaksel sırasında allerjik reaksiyon gelişmesi, 2 hastada araya radyoterapinin girmesi, 1 hastada paklitaksel ve transtuzumab eş zamanlı kullanımı sırasında kardiyak toksisite gelişmesi ve 1 hastada D4 nötropeni gelişmesi nedeniyle oldu. Doz azaltımı 1 hastada paklitaksel 1. kürden sonra nöropati gelişmesi, 3 hastada hepatotoksisite gelişmesi nedeniyle yapıldı (hepatotoksisite gelişen hastaların ikisinde ultrason bulgusu nedeniyle hepatosteatoz olduğu düşünüldü).

Tablo 6. Yan etki görülme oranları

		D 1-2	D 3-4
Nötropeni	Doz yoğun (n=31)	4 (%12,9)	17 (%54,8)
	Standart (n=69)	8 (%11,6)	11 (%15,9)
	P değeri	>0,05	< 0,05
Anemi	Doz yoğun (n=31)	16 (%51,6)	1 (%3,2)
	Standart (n=69)	23 (%33,3)	1 (%1,4)
	P değeri	>0,05	>0,05
Hepatotoksisite	Doz yoğun (n=31)	6 (%19,4)	1 (%3,2)
	Standart (n=69)	18 (%26,1)	0
	P değeri	>0,05	>0,05
Tırnak değişikliği	Doz yoğun (n=31)	6 (%19,4)	1 (%3,2)
	Standart (n=69)	0	0
	P değeri	<0,05	>0,05
Nöropati	Doz yoğun (n=31)	10 (%32,3)	0
	Standart (n=69)	0	1 (%1,4)
	P değeri	<0,05	>0,05

Standart tedaviye bağlı toksisiteler

69 hastanın 3'ünde (%4,3) D1, 5'inde (%7,2) D2, 2'sinde (%2,9) D3 ve 9'unda (%13) D4 nötropeni gelişti, 50 hastada (%72,5) nötropeni gelişmedi (Tablo 6). 69 hastanın 3'ünde (%4,3) febril nötropeni görüldü (P=0,55) (Tablo 8) ve 1 hastaya D3 anemisinden dolayı kan transfüzyonu yapıldı.

Tablo 8. Febril nötropeni oranları

	Febril nötropeni	
	var	yok
Doz yoğun (n=31)	0	31
Standart (n=69)	3 (%4,3)	66
P değeri	>0,05	

Bu gruptaki 3 hastada (%4,3) D1 trombositopeni vardı. Hepatotoksisite 18 hastada (%26) gözlemlendi (Tablo 7). 1 hastada (%1,4) paklitaksele bağlı nöropati nedeniyle ilaç doz azaltımı yapılmıştı. Dosetaksel alan 2 hastada (%2,9) da alerjik reaksiyon + ciddi nötropeni (D3-4) ve cilt döküntüleri nedeniyle ve kür ertelemesi yapılmıştı. Bu 2 hastada kemoterapi 4 küre tamamlanamadı. Bu grupta hastalarda tırnak değişikliği gelişmedi. Bir hastada (%1,4) D1 kardiyak toksisite gelişti.

Doz yoğun ve standart tedavilerin toksisitelerinin karşılaştırması

Derece 3-4 nötropeni gelişimi standart tedavi alanlarla karşılaştırıldığında doz yoğun grupta anlamlı olarak yüksekti. Doz yoğun ve standart tedavi alan gruplar arasında anemi gelişimi açısından anlamlı fark yoktu (D1-2 anemi %51,6'ya %33,3 P=0,12; D3-4 anemi %3,2'ye %1,4 P=0,52) (Tablo 6). Standart gruptaki 3 hastada (%4,3) D1 trombositopeni vardı. Doz yoğun tedavi alan gruptaki hastalarla karşılaştırıldığında trombositopeni gelişimi açısından anlamlı fark saptanmadı (%3,2'ye %4,3; P=1).

Hepatotoksisite 18 hastada (%26) gözlemlendi fakat doz yoğun grupla karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (D1-2 %26,1'e %19,4 P=0,61; D3-4 %3,2'ye 0 P=0,31).

Tırnak değişikliği standart gruptaki hastalarda gelişmedi. Doz yoğun grupta ise yedi hastada (%22,5) paklitaksel kullanımı sırasında tırnak değişiklikleri izlendi ($P=0,0001$), bu hastalardan sadece 1'inde ciddi (D3) tırnak değişikliği gelişti (Tablo 6).

Nöropati standart grupta 1 hastada (%1,4) paklitaksel alırken gelişti ve D3 nöropatiden dolayı doz azaltımı yapıldı. Doz yoğun grupta 10 hastada (%32,2) nöropati (1'inde D3 olacak şekilde) görüldü ($P=0,0001$) ve nöropati gelişen hastaların tümü paklitaksel alan gruptaydı.

Standart grupta 1 hastada (%1,4) D1 kardiyak toksisite gelişirken doz yoğun gruptaki hastaların 2'sinde (%6,5) kardiyak toksisite izlendi ($P=0,22$). Bu hastaların birinde D1, diğerinde D2 kardiyak toksisite gelişti. D2 kardiyak toksisite gelişen hasta transtuzumab ile beraber paklitaksel almaktaydı.

Paklitaksel ile dosetaksel arasındaki toksisitelerin karşılaştırması

Hepatotoksisite gelişimi dosetaksel ve paklitaksel alan hastalar arasında karşılaştırıldığında da anlamlı fark saptanmadı (%21,9'a %33,3; $P=0,23$) (Tablo 7). Bir hastada (%1,4) paklitaksele bağlı nöropati nedeniyle ilaç doz azaltımı yapılmıştı. Dosetaksel alan 2 hastada (%2,9) da alerjik reaksiyon + ciddi nötropeni (D3-4) ve cilt döküntüleri nedeniyle ve kür ertelemesi yapılmıştı. Bu 2 hastada kemoterapi 4 küre tamamlanamadı.

Nöropati gelişen hastaların tümü paklitaksel alan gruptaydı ve dosetaksel alan grupla arasında anlamlı fark saptandı (%30,6'ya 0; $P=0,0001$) (Tablo 7).

Yedi hastada (%22,5) paklitaksel kullanımı sırasında tırnak değişiklikleri izlendi, bu hastalardan sadece 1'inde ciddi (D3) tırnak değişikliği gelişti (Tablo 6). Dosetaksel alan hastalarda tırnak değişikliği izlenmedi.

Hastaların 3'ünde (%3) kardiyak toksisite izlendi. Bu hastaların ikisinde D1, birinde D2 kardiyak toksisite gelişti ve 3 hasta da paklitaksel alan gruba aitti. D2 kardiyak toksisite gelişen hasta transtuzumab ile beraber paklitaksel almaktaydı.

Tablo 7. Paklitaksel ve dosetaksel alan hastalar arasında nöropati, hepatotoksisite ve tırnak değişikliği gelişimi arasındaki farklar

	Dosetaksel (n=64)	Paklitaksel (n=36)	P değeri
Nöropati D1-3	0	11 (%30,6)	<0,05
Hepatotoksisite D1-3	14 (%21,9)	12 (%33,3)	>0,05
Tırnak değişikliği D1-3	0	7 (%19,4)	<0,05

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmanın amacı hastanemizde meme kanserinde kullanılan doz yoğun ve standart ACx4→Tx4 içeren adjuvan kemoterapi rejimlerine bağlı gelişen hematolojik, nörolojik, hepatolojik, kardiyak ve tırnak toksisitelerinin incelenmesiydi.

Çalışmamıza katılan doz yoğun gruptaki hastaların yaş ortancası 43,2 olup standart gruptaki hastalardan (49,6) daha gençti ve aynı grupta ailede kanser öyküsü %32, oranındaydı. Genç ve aile öyküsü pozitif olan riski yüksek olarak kabul edilen gruba daha çok doz yoğun tedavi tercih edilmişti.

Doz yoğunluğu belli bir süre içinde verilen ilaç miktarını gösterir ($\text{mg}/\text{m}^2/\text{hafta}$). İlaç doz yoğunluğu arttırıldığında meme kanseri adjuvan tedavisinde elde edilen sonuç daha iyi bulunmuştur (⁴⁴). Nitekim bölümümüzde hastalık tekrarlama riski yüksek olduğu düşünülen hastalara doz yoğun kemoterapinin tercih edildiği görülmektedir. Çalışmamızda doz yoğun tedavi alan hastaların yaşı daha gençti ve pozitif aile öyküsü oranı daha yüksekti. Aynı şekilde premenopozal hasta oranı da anlamlı olarak yüksek bulunmuştu. Hormon reseptör negatifliği, cerb B2 pozitifliği ve lenfovasküler invazyon yaşam süresini olumsuz yönde etkileyen prediktif faktörler olarak bilindiğinden bu hastalarda da doz yoğun tedavinin uygulanma oranları fazlaydı. Evre III hastaların oranı da doz yoğun grupta daha yüksekti

Doz yoğun tedavi alan hastaların 20'sine kemoterapinin 3,6,9. günlerinde profilaktik 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ filgrastim (G-CSF) uygulandı. Standart grupta ise mutlak nötrofil sayısı $\leq 1000/\text{mm}^3$ olduğunda ortalama 3-5 gün G-CSF uygulandı.

CALGB 9741 ve Schwartz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada siklofosfamid, antrasiklin ve taksan içeren rejimlere bağlı gelişen yan etkilerin sıklığı değerlendirilmiştir (^{44 95}). Bu çalışmalarda da istatistiksel yöntem olarak Fisher'ın kesin testi kullanılmıştır. CALGB 9741'de 1973 hasta, Schwartz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 112 hastanın sonuçları değerlendirilmiştir. İlaç olarak çalışmamızdaki dozlar kullanılmıştır. CALGB 9741 çalışmasındaki hasta gruplarında taksan olarak dosetaksel kullanılmamıştır. Bu çalışmada hastalar adriamisin, paklitaksel, siklofosfamid dörder kür ayrı ayrı alanlar ve adriamisin + siklofosfamid dört kür alıp ardından dört kür paklitaksel alanlar şeklinde ayrıldıktan sonra her iki grup kendi içinde 3 haftada bir ya da 2 haftada bir tedavi alanlar şeklinde tekrar ikiye bölünmüştür. Sadece 2 haftada bir (doz yoğun) tedavi alan hastalara her kemoterapi küründe 3-10. günler arasında toplam 7 gün olmak üzere 5µg/kg dozunda filgrastim verilmiştir.

Her iki çalışmada da doz yoğun tedavilerde düzenli G-CSF kullanımı ile nötrofil toksisitesinde, febril nötropenide ve buna bağlı hastaneye yatışlarda anlamlı bir azalma olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda ise D3-4 nötropeni doz yoğun tedavi alan grupta standart tedavi alan gruba göre daha yüksek orandaydı ($P<0,05$). Diğer çalışmalardan farklı olarak nötropenin standart tedavi alan grupta daha düşük çıkması, bu gruptaki hastalarda nötrofil sayısının 1000'in altına düşer düşmez febril nötropeni gelişmesini beklemeden G-CSF verilmiş olması ile açıklanabilir. Ayrıca doz yoğun tedavi alan hastalara verilen G-CSF uygulama süresi diğer çalışmalardaki hastalardan daha düşüktü (CALGB 9741'de 7 gün G-CSF verilmişken çalışmamızdaki hastalara 3 gün verildi) ve doz yoğun tedavi alan

hastaların tümüne G-CSF verilmemişti. Doz yoğun tedavilerde düzenli G-CSF kullanımı ile febril nötropeni görülmedi. Buna karşın febril nötropenilerin hepsi G-CSF kullanımı daha geç ve düzensiz olan standart tedavi alan hastalarda görüldü. Olası febril nötropeni riskini değerlendirmek için her kemoterapi kür gününde ve kemoterapi verildikten ortalama 8 gün sonra beyaz küre sayımı yapıldı.

Doz yoğun rejimlerde standart rejimlere göre febril nötropeni gelişme riskinde azalma gözlenirken doz yoğunluğunun artışı ile nöropati oranları ve nöropatiye bağlı doz gecikmelerinde artış olduğu tespit edildi. Nöropati sadece paklitaksel alan hastalarda görüldü ve dosetaksel alan hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı ($P<0,05$). Schwartz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçları da doz yoğun rejimlerde ve paklitaksel ile daha fazla nöropati gelişmesi açısından çalışmamızı desteklemektedir. Literatürde de paklitaksel ile nöropati gelişme riskinin yüksek olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (^{79 96 97 98}). Çalışmamızda doz yoğun grupta nöropati daha yüksek oranda saptandı. Ancak daha büyük bir çalışma olan CALGB 9741’de doz yoğun grupta D3 nöropati %4, standart grupta %5 oranında saptanmıştır.

Çalışmamızda D1-3 aneminin doz yoğun alan grupta standart gruba göre daha sık olduğu görüldü. Bunda kemoterapi aralıklarının daha yakın olmasının rolü olduğu düşünülebilir. Diğer çalışmalarda ise rekombinan eritropoetin kullanımından dolayı doz yoğun gruplarda anemi daha az tespit edilmiştir (^{44 95}) Çalışmamızdaki hastalara rekombinan eritropoetin verilmemiştir.

Literatürde ciddi hepatotoksisite çalışmamızda kullanılan rejimlerle çok nadir rastlandığı gösterilmiştir (^{50 81}). Çalışmamızda ise ciddi hepatotoksisite 1 hastada görülürken toplam oranlar doz yoğun tedavi alan grupta %25,8 standart tedavi alan grupta %26 olarak saptandı ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (P=0,13). Paklitaksel alan hastalarda %33,3 dosetaksel alanlarda %21,9 olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (P=0,23) (^{80 81}).

Çalışmamızda tırnak değişiklikleri sadece doz yoğun paklitaksel alan hastalarda görüldü. Schwartz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise doz yoğun AC-paklitaksel ile %8 oranında tırnak toksisitesi mevcutken doz yoğun AC-dosetaksel ile %70 oranında saptanmış, doz yoğun olmayan gruplarda ise paklitaksel ile tırnak değişikliği gözlenmemiş, dosetaksel ile de %20 oranında tırnak değişikliği gözlenmiştir. Haftalık uygulama ve yüksek dozda ilaç kullanımı ile tırnak değişikliklerinin daha sık olduğu literatürde de gösterilmiştir (^{99 100}). Schwartz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada cilt ve özellikle tırnak toksisitelerinin doz yoğun dosetakselle yüksek oranda görülmesinden dolayı toksik bulunan bir rejimdir. Bu nedenle dosetaksel daha çok 3 haftada bir verilen rejimde tercih edilmiştir. Doz yoğun tedavide daha çok paklitaksel kullanılmıştır. Çalışmamızda da doz yoğun grupta dosetaksel alan hastaların oranı düşüktü.

Kardiyak toksisite çalışmamızda literatürdeki gibi nadir görülmüş olup yapılan rutin EF takibi ile tüm hastaların %3 'ünde vardı. Bu 3 hastanın 2'si doz yoğun ve paklitaksel alan gruptaydı. D2 kardiyotoksosite gelişen hasta paklitakselle beraber transtuzumab kullanmaktaydı (^{77 78}). CALGB 9741 çalışmasındaki hastalarda ise standart tedavi alan hastalarda %2, doz yoğun tedavi

alanlarda %1 oranında kardiyak toksisite görülmüştür ve aradaki fark anlamlı bulunmamıştır (P=0,11).

Trombositopeni çalışmamızda tüm hastaların %4'ünde görülmüştü ve hepsi D1'di. Standart grupta 3 hastada (%4,3) D1 trombositopeni gelişti, doz yoğun tedavi alan gruptaki hastalarla karşılaştırıldığında trombositopeni gelişimi açısından anlamlı fark saptanmadı (%3,2'ye %4,3; P=1). CALGB 9741 çalışmasında standart grupta 2 hastada D3, doz yoğun grupta 1 hastada D3 ve 3 hastada D4 trombositopeni görülmüştür. Çalışmamızda D1'den daha fazla trombositopeni görülmemesi hasta sayısının CALGB 9741 çalışmasına göre daha az olması ile açıklanabilir.

CALGB 9741'de doz yoğun AC-paklitaksel ile etkinliğin arttığı gösterilmiştir. Doz yoğun tedavide G-CSF kullanımı ile febril nötropeni ve buna bağlı hastaneye yatışlarda azalma olduğunun gösterilmesi maliyet-etkinlik çalışmalarının yapılması için yol gösterici olmuştur. Doz yoğun tedaviler her ne kadar yüksek riskli hastalarda sağkalımı uzatmaya yönelik gelişme oluşturdularsa da G-CSF kullanımı nedeniyle hematolojik malignite yönünden risk oluşturdıkları için eleştirilmiştir (⁷⁶). Ayrıca CALGB 9741'de 58 hastada ikinci primer kanser gelişimi saptanmıştır. Çalışmamızda doz yoğun tedavi alan hasta sayısının az olması ve bu tedavileri yakın zamanda almış olmaları nedeniyle G-CSF kullanımına bağlı malignite gelişimi değerlendirilememiştir. Hershman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 65 yaş üstü 5510 meme kanserli kadın hastanın 906'sı G-CSF tedavisi verilen 4604 'ü G-CSF verilmeyen hastadan oluşmaktadır. G-CSF alan hastalarda %1,77 almayan hastalarda ise %1,04 oranında AML ya da

MDS gelişimi olduğu gösterilmiştir. G-CSF alanlarla almayanlar arasındaki hastalık gelişme insidansı log-rank testine göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P=0,02$). Ancak G-CSF'nin tedaviye eklenmesi ile doz yoğun tedavilerin kullanılabilmesinin ve sağkalıma olan katkılarının, G-CSF'nin olumsuz yan etkilerinden daha ağır bastığı sonucuna varılmıştır (⁷⁶).

Bu çalışmanın retrospektif, tek merkezli ve hasta sayısının yetersiz olması gibi kısıtlamaları vardı. Çalışmanın süresinin kısıtlılığı nedeniyle tüm sağkalım ve hastalıksız sağkalım verilememiştir ancak hasta takiplerimiz devam etmektedir. Bununla birlikte çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlara göre standart tedavi ile daha sık febril nötropeni, doz yoğun rejimlerle nöropati ve paklitaksel kullanılan rejimler ile nöropati daha sık olduğu gözlemlendi. Bu bilgiler nöropati gelişimi için risk unsuru olan diyabetes mellitus, alkolizm, beslenme bozukluğu ve ileri yaş gibi durumlarda tedavi seçiminde yol gösterici olacaktır. Doz yoğun gruplarda beklenti nedeniyle febril nötropeni açısından gerekli önlemlerin alındığı fakat standart tedavilerde önlem alınmadığı ve bu konuda hasta bilgilendirmesinin gerekliliği ortaya konmuştur.

KAYNAKLAR

¹ Baring CC, Squires TS, Tong T: Cancer statistics 1993 C A. Cancer J Clin, 43 :7-26, 1993

² Valagussa P, Bonadonna G, Veronesi U: Patterns of relapse and survival following radical mastectomy. Analysis of 716 consecutive patients. Cancer 1978, 41:1170-1178.

³ Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, Rossi A, Brugnatelli L, Brambilla C, De Lena M, Tancini G, Bajetta E, Musumeci R, Veronesi U: Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. N Engl J Med 1976, 294:405-410.

⁴ Fisher B, Carbone P, Economou SG, Frelick R, Glass A, Lerner H, Redmond C, Zelen M, Band P, Katrych DL, Wolmark N, Fisher ER: 1-Phenylalanine mustard (L-PAM) in the management of primary breast cancer. A report of early findings. N Engl J Med 1975, 292:117-122.

⁵ Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet 1998, 352:930-942.

⁶ Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005, 365:1687-1717.

⁷ Peto R: The worldwide overview: new results for systemic adjuvant therapies. Plenary Lecture. In 30th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, TX; 2007.

⁸ NCCN Practice Guidelines in Oncology – v.1.2009

⁹ Liu Z, Doan QV, Malin J, Leonard R., The economic value of primary prophylaxis using pegfilgrastim compared with filgrastim in patients with breast cancer in the UK. *Appl Health Econ Health Policy*. 2009;7(3):193-205.

¹⁰ Greenlee RT, Murray T, Boiclen S. et al. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin* 2000; 50: 7-33

¹¹ Hoover R. Breast cancer: geographic, migrant, and time-trend patterns In: Former JSP. ed. *Accomplishments in cancer research*. New York: Lippincott-Raven, 1996

¹² Singletary SE, Allred C, Ashley P et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3628–3636

¹³ Gasparini G, Pozza F, Harris AL. Evaluating the potential usefulness of new prognostic and predictive indicators in node-negative breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1206–1219.

¹⁴ Hayes DF, Trock B, Harris AL. Assessing the clinical impact of prognostic factors: When is "statistically significant" clinically useful? *Breast Cancer Res Treat* 1998;52:305–319.

¹⁵ Mary Cianfrocca, DO1 and William Gradishar, MD2, *New Molecular Classifications of Breast Cancer*, *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2009;59:303–313

-
- ¹⁶ Hanash S: Integrated global profiling of cancer. *Nat Rev Cancer* 2004, 4:638-644.
- ¹⁷ Sara López-Tarruella and Miguel Martín Review Recent advances in systemic therapy Advances in adjuvant systemic chemotherapy of early breast Cancer *Breast Cancer Research* 2009, 11:204
- ¹⁸ Anjuvant! Online [www.adjuvantonline.com].
- ¹⁹ Olivotto IA, Bajdik CD, Ravdin PM, Speers CH, Coldman AJ, Norris BD, Davis GJ, Chia SK, Gelmon KA: Population-based validation of the prognostic model ADJUVANT! for early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005, 23:2716-2725
- ²⁰ Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ; 10th St. Gallen conference. *Ann Oncol.* 2007 Jul;18(7):1133-44. Review. Erratum in: *Ann Oncol.* 2007 Nov;18(11):1917.
- ²¹ Linderholm B, Grankvist K, Wilking N, et al. Correlation of vascular endothelial growth factor content with recurrences, survival, and first relapse site in primary node-positive breast carcinoma after adjuvant treatment. *J Clin Oncol* 2000;18:1423–1431.
- ²² Ferrandina G, Scambia G, Bardelli F, et al. Relationship between cathepsin-D content and disease-free survival in node-negative breast cancer patients: A meta-analysis. *Br J Cancer* 1997;76:661–666.
- ²³ van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1999–2009.

²⁴ Puzstai L, Ayers M, Simmans FW, Damokosh A, et al Emerging science: Prospective validation of gene expression profiling-based prediction of complete pathologic response to neoadjuvant paclitaxel/FAC chemotherapy in breast cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2003, abstract 1.

²⁵ Eppenberger U, Kueng W, Schlaeppli JM, et al. Markers of tumor angiogenesis and proteolysis independently define high- and low-risk subsets of node-negative breast cancer patients. J Clin Oncol 1998;16:3129–3136.

²⁶ Weidner N, Folkman J, Pozza F, et al. Tumor angiogenesis: A new significant and independent prognostic indicator in early-stage breast carcinoma. J Natl Cancer Inst 1992;84:1875–1887.

²⁷ Elledge RM, Fuqua SA, Clark GM, et al. Prognostic significance of p53 gene alterations in node-negative breast cancer. Breast Cancer Res Treat 1993;26:225–235.

²⁸ Rosen PP, Lesser ML, Arroyo CD, et al. p53 in node-negative breast carcinoma: An immunohistochemical study of epidemiologic risk factors, histologic features, and prognosis. J Clin Oncol 1995;13:821–830.

²⁹ Keyomarsi K, Tucker SL, Buchholz TA, et al. Cyclin E and survival in patients with breast cancer. N Engl J Med 2002;347:1566–1575.

³⁰ Catherine Oakman, Silvia Bessi, Elena Zafarana, Francesca Galardi, Laura Biganzoli and Angelo Di Leo Review Recent advances in systemic therapy New diagnostics and biological predictors of outcome in early breast cancer Breast

Cancer Research Vol 11 No 2

-
- ³¹ Tavassoli FA, Devilee P, editors. Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC Pres; 2003.
- ³² Singletary SE, Patel-Parekh L, Bland KI. Treatment trends in early-stage invasive lobular carcinoma: a report from the National Cancer Data Base. *Ann Surg.* 2005 Aug; 242(2): 281-9
- ³³ Hanby AM, Hughes TA. In-situ and invasive lobular neoplasia of the breast. *Histopathology.* 2008 Jan;52(1):58-66)
- ³⁴ Diab SG, Clark GM, Osborne CK, Libby A, Allred DC, Elledge RM, Tumor characteristics and clinical outcome of tubular and mucinous breast carcinomas. *Journal of Clinical Oncology.* 1999 May;17(5):1442-8
- ³⁵ Perou CM, Sørli T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lønning PE, Børresen-Dale AL, Brown PO, Botstein D. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000 Aug 17;406(6797):747-52
- ³⁶ Kumar V AAK, Fausto N., Aster J.C, editor. Pathologic Basis of Disease. 8 ed. Philadelphia: Saunders;2010
- ³⁷ Nielsen TO, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2004.
- ³⁸ Kim MJ, Ro JY, Ahn SH, Kim HH, Kim SB, Gong G. Clinicopathologic significance of the basal-like subtype of breast cancer: a comparison with hormone receptor and Her2/neu-overexpressing phenotypes. *Hum Pathol.* 2006 Sep;37(9):1217-26.

-
- ³⁹ Cuzla S, Hall P, Auer G, Bjohle J, Kloor S, Kronenwett U, et al. Intrinsic molecular signature of breast cancer in a population based cohort of 412 patients. *Breast Cancer Res.* 2006;8(4):R34
- ⁴⁰ Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2005 Aug 15;11(16):5678-85.
- ⁴¹ Henderson IC, Berry DA, et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003, 21:976-983.
- ⁴² Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, Fehrenbacher L, Sedlacek SM, Fisher B, Wickerham DL, Yothers G, Soran A, Wolmark N: Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol* 2005, 23:3686-3696.
- ⁴³ Jones SE, Savin MA, Holmes FA, O'Shaughnessy JA, et al. Final analysis: TC has a superior disease-free survival compared to Standard AC in 1016 women with early stage breast cancer. December 2005, San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract 40.
- ⁴⁴ Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al: Randomized Trial of Dose-Dense Versus Conventionally Scheduled and Sequential Versus Concurrent Combination Chemotherapy as Postoperative Adjuvant Treatment of Node-Positive Primary

Breast Cancer: First Report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 21:1431-1439, 2003.

⁴⁵ Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005, 352:2302-2313.

⁴⁶ Roche H, Fumoleau P, Spielmann M, Canon JL, Delozier T, Serin D, Symann M, Kerbrat P, Soulie P, Eichler F, Viens P, Monnier A, Vindevoghel A, Campone M, Goudier MJ, Bonnetterre J, Ferrero JM, Martin AL, Genève J, Asselain B: Sequential adjuvant epirubicin- based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 2006, 24:5664-5671.

⁴⁷ Martin M, Rodriguez-Lescure A, Ruiz A, Alba E, Calvo L, Ruiz-Borrego M, Munarriz B, Rodriguez CA, Crespo C, de Alava E, López García-Asenjo JA, Guitián MD, Almenar S, González-Palacios JF, Vera F, Palacios J, Ramos M, Gracia Marco JM, Lluch A, Alvarez I, Seguí MA, Mayordomo JI, Antón A, Baena JM, Plazaola A, Modolell A, Pelegrí A, Mel JR, Aranda E, Adrover E, et al.: Randomized phase 3 trial of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide alone or followed by Paclitaxel for early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008, 100:805-814.

⁴⁸ Kathy D. Miller, Wort McCaskill-Stevens, Judy Sisk, David M. Loesch, Frank Monaco, Roopa Seshadri, and George W. Sledge, Jr, Combination Versus Sequential Doxorubicin and Docetaxel as Primary Chemotherapy for Breast

Cancer: A Randomized Pilot Trial of the Hoosier Oncology Group, J Clin Oncol 17:3033-3037. r 1999 by American Society of Clinical Oncology.

⁴⁹ Gunter von Minckwitz, Gu"nter Raab, Angelika Caputo, Martin Schu"tte, Jörn Hilfrich, Jens U. Blohmer, Bernd Gerber, Serban D. Costa, Elisabeth Merkle, Holger Eidtmann, Dieter Lampe, Christian Jackisch, Andreas du Bois, and Manfred Kaufmann, Doxorubicin With Cyclophosphamide Followed by Docetaxel Every 21 Days Compared With Doxorubicin and Docetaxel Every 14 Days As Preoperative Treatment in Operable Breast Cancer: The GEPARDUO Study of the German Breast Group J Clin Oncol 23:2676-2685. © 2005 by American Society of Clinical Oncolo

⁵⁰ DeVita, Vincent T.; Lawrence, Theodore S.; Rosenberg, Steven A. Title: Devita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 8th Edition

⁵¹ Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Multi-agent chemotherapy for early breast cancer. Cochrane DatabaseSyst Rev 2002, 1:CD000487

⁵² Dhesy-Thind B, Pritchard KI, Messersmith H, O'Malley F, Elavathil L, Trudeau M: Her-2/neu in systemic therapy for women with breast cancer: a systemic review. Breast Cancer Res Treat 2008, 109:209-229

⁵³ Gennari A, Sormani MP, Pronzato P, Puntoni M, Colozza M, Pfeffer U, Bruzzi P: HER-2 status and efficacy of adjuvant anthracyclines in early breast cancer: a pooled analysis of randomized trials. J Natl Cancer Inst 2008, 100:14-20.

⁵⁴ Järvinen TA, Tanner M, Rantanen V, Bärlund M, Borg A, Grénman S, Isola J: Amplification and deletion of topoisomerase II alpha associate with ErbB-2

amplification and affect sensitivity to the topoisomerase II inhibitor doxorubicin in breast cancer. *Am J Pathol* 2000, 156:839-847.

⁵⁵ Burgess DJ, Doles J, Zender L, Xue W, Ma B, McCombie WR, Hannon GJ, Lowe SW, Hemann MT: topoisomerase levels determine chemotherapy response in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008, 105:9053-9058.

⁵⁶ Rouzier R, Rajan R, Wagner P, Hess KR, Gold DL, Stec J, Ayers M, Ross JS, Zhang P, Buchholz TA, Kuerer H, Green M, Arun B, Hortobagyi GN, Symmans WF, Pusztai L: Microtubule-associated protein tau: a marker of paclitaxel sensitivity in breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005, 102:8315-8320.)

⁵⁷ Pusztai L: Markers predicting clinical benefit in breast cancer from microtubule-targeting agents. *Ann Oncol* 2007, 18(Suppl 12):xii15-xii20

⁵⁸ Andre F, Hatzis C, Anderson K, Sotiriou C, Mazouni C, Mejia J, Wang B, Hortobagyi GN, Symmans WF, Pusztai L: Microtubuleassociated protein-tau is a bifunctional predictor of endocrine sensitivity and chemotherapy resistance in estrogen receptorpositive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2007, 13:2061-2067.)

⁵⁹ Olivier M, Langerød A, Carrieri P, Bergh J, Kjaer S, Eyfjord J, Theillet C, Rodriguez C, Lidereau R, Bièche I, Varley J, Bignon Y, Uhrhammer N, Winqvist R, Jukkola-Vuorinen A, Niederacher D, Kato S, Ishioka C, Hainaut P, Børresen-Dale AL: The clinical value of somatic TP53 gene mutations in 1,794 patients with breast cancer. *Clin Cancer Res* 2006, 12:1157-1167.

⁶⁰ James CR, Quinn JE, Mullan PB, Johnston PG, Harkin DP: BRCA1, a potential predictive biomarker in the treatment of breast cancer. *Oncologist* 2007, 12:142-150.

⁶¹ Moynahan ME, Cui TY, Jasin M: Homology-directed DNA repair, mitomycin-c resistance, and chromosome stability is restored with correction of a Brca1 mutation. *Cancer Res* 2001, 61: 4842-4850.

⁶² Kloos I, Delaloge S, Pautier P, Di Palma M, Goupil A, Duvillard P, Cailleux PE, Lhomme C: BRCA1-linked breast cancer (BC) is highly more chemosensitive than its BRCA2-linked or sporadic counterparts [abstract]. *Ann Oncol* 2002, 13(Suppl 5):34.

⁶³ Chappuis PO, Goffin J, Wong N, Perret C, Ghadirian P, Tonin PN, Foulkes WD: A significant response to neoadjuvant chemotherapy in BRCA1/2 related breast cancer. *J Med Genet* 2002, 39:608-610.

⁶⁴ Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol.* 2009 Aug;20(8):1319-29. Epub 2009 Jun 17.

⁶⁵ Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in adjuvant treatment of breast cancer. *N Eng J Med*: 258:1663-1671, 2008.

⁶⁶ Jones S, Holmes F, O'Shaughnessey J, et al. Extended follow-up and analysis by age of the US Oncology Adjuvant Trial 9735: Docetaxel/Cyclophosphamide is associated with and overall survival benefit compared to

doxorubicin/cyclophosphamide and is well tolerated in women 65 or older. San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract 12, 2007.

⁶⁷ Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, et al: Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with six months of cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: Results from NSABP B-15. *Journal of Clin Oncol* 8:1483-1496, 2003.

⁶⁸ Buzdar AU, Kau SW, Smith TL, Hortobagyi GN. Ten-year results of FAC adjuvant chemotherapy trial in breast cancer. *Am J Clin Oncol* 12; 123-128, 1989.

⁶⁹ Assikis V, Buzdar A, Yang Y, et al: A phase III trial of sequential adjuvant chemotherapy of operable breast carcinoma: final analysis with 10-year follow-up. *Cancer* 97:2716-23, 2003.

⁷⁰ Bull JM, Tormey DC, Li SH, et al: A randomized comparative trial of adriamycin versus methotrexate in combination drug therapy. *Cancer* 41:1649-57, 1978.

⁷¹ Levine MN, Bramwell VH, Pritchard KI, et al: Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J clin Oncol* 16:2651-8, 1998.

⁷² Goldhirsch A, Colleoni M, Coates AS, et al: Adding adjuvant CMF chemotherapy to either radiotherapy or tamoxifen: are all CMF alike? The International Breast Cancer Study Group (IBCSG). *Ann Oncol* 9:489-93, 1998.

⁷³ Piccart MJ, Di Leo A, Beauduin M, et al: Phase III Trial Comparing Two Dose Levels of Epirubicin Combined With Cyclophosphamide With Cyclophosphamide, Methotrexate and Fluorouracil in Node-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol* 19:3103-3110, 2001.

⁷⁴ Roche H, Fumoleau P, Spielmann M, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: The FNCLCC PACS 001 trial. *J Clin Oncol.* 24:5664-5671, 2006.

⁷⁵ Du XL , Lairson DR , Begley CE , Fang S . Temporal and geographic variation in the use of hematopoietic growth factors in older women receiving breast cancer chemotherapy: findings from a large population-based cohort . *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 8620 – 8 .

⁷⁶ Dawn Hershman , Alfred I . Neugut , Judith S . Jacobson , Jian Wang , Wei-Yann Tsai , Russell McBride , Charles L . Bennett , Victor R . Grann, Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome Following Use of Granulocyte Colony-Stimulating Factors During Breast Cancer Adjuvant Chemotherapy *J Natl Cancer Inst* 2007;99:196-205

⁷⁷ Chanan-Khan A, Srinivasan S, Czuczman MS. Prevention and management of cardiotoxicity from antineoplastic therapy. *J Support Oncol* 2004;2(3):251; discussion 259, 264

-
- ⁷⁸ Von Hoff DD, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979;91(5):710.
- ⁷⁹ Lee JJ, Swain SM. Peripheral neuropathy induced by microtubule-stabilizing agents. *J Clin Oncol* 2006;24(10):1633.
- ⁸⁰ Rowinsky EK, Donehower RC. Paclitaxel (Taxol) [published erratum appears in *N Engl J Med* 1995;333:75]. *N Engl J Med* 1995;332: 1004-14.
- ⁸¹ J. Feenstra R. J. Vermeer B. H. Ch. Stricker, Fatal Hepatic Coma Attributed to Paclitaxel, *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 89, No. 8, April 16, 1997
- ⁸² Rowinsky EK. Antimicrotubule agents. In: Chabner BA, Longo DL, eds. *Cancer chemotherapy and biotherapy: principles and practice*, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005:237.
- ⁸³ Elson LA. Hematological effects of the alkylating agents. *Ann N Y Acad Sci* 1958;68(3):826.
- ⁸⁴ Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, Bohlius J, Crawford J, Ellis M, Kearney N, Lyman GH, Tjan-Heijnen VC, Walewski J, Weber DC, Zielinski C (2006) EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer* 42:2433–2453
- ⁸⁵ Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, Bennett CL, Cantor SB, Crawford J, Cross SJ, Demetri G, Desch CE, Pizzo PA, Schiffer CA, Schwartzberg L, Somerfield MR, Somlo G, Wade JC, Wade JL,

Winn RJ, Wozniak AJ, Wolff AC (2006) 2006 Update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 24:3187–3205

⁸⁶ National Comprehensive Cancer Network (2010) Practice Guidelines in Oncology v.1.2010. Myeloid Growth Factors. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/myeloid_growth.pdf. Accessed 2 Feb 2010

⁸⁷ Greil R, Psenak O, Roila F (2008) Hematopoietic growth factors: ESMO recommendations for the applications. *Ann Oncol* 19 (Suppl 2):ii116–ii118

⁸⁸ Carrato A, Paz-Ares Rodriguez L, Rodriguez Lescure A, Fernandez C, de Tejerina AM, Diaz Rubio Garcaa E, Perez Segura P, Constenla Figueiras M, García Carbonero R, Gómez Codina J, Lluch Hernández A, Maroto Rey JP, Martín Jiménez M, Mayordomo Cámara JI, Moreno Nogueira JA, Rueda Domínguez A (2009) Spanish Society of Medical Oncology consensus for the use of haematopoietic colony-stimulating factors in cancer patients. *Clin Transl Oncol* 11:446–454

⁸⁹ Ajani JA (2008) Optimizing docetaxel chemotherapy in patients with cancer of the gastric and gastroesophageal junction: evolution of the docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil regimen. *Cancer* 113:945–955

⁹⁰ Posner M, Vermorken JB (2008) Induction therapy in the modern era of combined-modality therapy for locally advanced head and neck cancer. *Semin Oncol* 35:221–228

-
- ⁹¹ Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, Stewart JS, Jelic S, Betka J, Preiss JH, van den Weyngaert D, Awada A, Cupissol D, Kienzer HR, Rey A, Desauois I, Bernier J, Lefebvre JL (2007) Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 357:1695–1704
- ⁹² Amgen (2008) Neulasta Summary of Product Characteristics. Available at: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/neulasta/emea-combined-h420en.pdf>. Accessed 2 Feb 2010
- ⁹³ Markman M (2003) Managing taxane toxicities. *Support CareCancer* 11:144–147
- ⁹⁴ Holmes FA, O’Shaughnessy JA, Vukelja S, Jones SE, Shogan J, Savin M, Glaspy J, Moore M, Meza L, Wiznitzer I, Neumann TA, Hill LR, Liang BC (2002) Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. *J Clin Oncol* 20:727–731
- ⁹⁵ J. Schwartz, S. M. Domchek, W.-T. Hwang & K. Fox Evaluation of anemia, neutropenia and skin toxicities in standard or dose-yoğune doxorubicin/cyclophosphamide (AC)–paclitaxel or docetaxel adjuvant chemotherapy in breast cancer, *Annals of Oncology* 16: 247–252, 2005
- ⁹⁶ Markman M. Management of toxicities associated with the administration of taxanes. *Expert Opin Drug Saf.* 2003 Mar;2(2):141-6.

-
- ⁹⁷ Rowinsky EK, Chaudhry V, Cornblath DR, et al. Neurotoxicity of Taxol. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1993;15:107–15.
- ⁹⁸ Postma TJ, Vermorken JB, Liefting AJ, et al. Paclitaxel-induced neuropathy. *Ann Oncol* 1995;6:489–94.
- ⁹⁹ Flory SM. et al. Onycholysis associated with weekly administration of paclitaxel, *Ann Pharmacother*. 1999 May;33(5):584-6
- ¹⁰⁰ Gilbar P, Hain A, Peereboom V.M Nail toxicity induced by cancer chemotherapy. *J Oncol Pharm Pract*. 2009 Sep;15(3):143-55. Epub 2009 Jan 26.

ÖZET

Meme kanseri tüm kadın kanserlerinin dörtte birini oluşturur. Kadınlarda kansere bağlı ölümlerde akciğer kanseri ve kolorektal kanserden sonra üçüncü sırayı alır. Bu nedenle son yıllarda meme kanserinde adjuvan tedaviler ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Meme kanseri kür olabilen bir hastalık olması nedeniyle adjuvan tedavilerdeki ilaç dozlarının yoğunluğu arttırılarak kür elde edilmeye çalışılmaktadır. Doz yoğunluğunun artışı hasta yaşam kalitesini bozan bazı yan etkileri beraberinde getirmiştir. Biz de çalışmamızda meme kanserinde son zamanlarda sık kullanılan antrasiklin taksan içeren adjuvan tedavi kombinasyonlarına bağlı gelişen yan etkileri inceledik.

Çalışmada 100 meme kanseri tanılı hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların tanı anında 60'ı (%60) premenopozal, 40'ı (%40) postmenopozaldi. Yetmiş üç hasta (%73) ER (+), 75 hasta (%75) PR (+), 31 hasta (%31) cerb B2 (+)'ti. Hastaların 50'si (%50) 1-3 lenf nodu (+), 30 hasta (%30) 4-9 lenf nodu (+), 14 hasta (%14) ≥ 10 lenf nodu (+) ve 6 hasta (%6) lenf nodu negatifti. Nod (-) hastaların ER (-) olduğu dikkati çekti. Ayrıca bu hastaların aynı zamanda tümör boyutunun 2 cm'in üstünde olması, yüksek dereceli olması, cerb B2 (+) ve 35 yaştan genç olması bir ya da daha fazla yüksek risk faktörüne sahip oldukları görüldü. Hastaların 31'i doz yoğun tedavi alırken 69'u standart tedavi almıştı.

Çalışmamızda standart grupta nötropeni oranı yüksek çıksa da yaşamı tehdit eden febril nötropeni yine standart gruptaki hastalarda gelişti. Doz

yoğunluğunun artışı ile beraber nöropati gelişiminde de artış olduğu ve nöropati gelişen hastaların hepsinin paklitaksel alan hastalardan olduğu görüldü. Ayrıca diğer çalışmalarda dosetaksel ile daha fazla görülen tırnak değişikliklerinin doz yoğunluğu artırıldığında paklitakselle de görülebileceği gösterildi.

Ülkemizde doz yoğun ve standart antrasiklin – taksan içeren rejimlere bağlı gelişen yan etkilerin karşılaştırması ile ilgili yapılmış bir çalışma yoktur. Doz yoğun kombinasyonların tedaviye girmesi ile sağkalım oranlarında elde edilen iyileşme bu tedavilerin daha çok kullanılmasına neden olacağından, çalışmamızda yan etkilerin daha dikkatli izlenmesi ve hasta ile paylaşılmasının önemi vurgulanmak istenmiştir.

SUMMARY

Breast cancer constitutes one fourth of all female cancers. Breast cancer is the third leading cause of cancer death after pulmonary and colorectal cancer. So, recently there has been made many studies concerning the adjuvant therapies. Since breast cancer is a disease that can be cured, to obtain cures by increasing the intensity of the drug doses in adjuvant therapies is attempted. Increase in the dose intensity has brought some side effects impairing the life quality of the patient. We studied the side effects associated with the adjuvant therapy combinations containing anthracycline-taxane which is the most frequently used recently in the breast cancer.

In the study, the files of one hundred patients with diagnosis of breast cancer were investigated retrospectively. Sixty of the patients (60%) were premenopausal and 40 of them (40%) were postmenopausal (40%). Seventy three patients (73%) were ER(+), seventy five patients (75%) were PR(+) and thirty one patients were cerb B2(+). Fifty of the patients (50%) had 1 to 3 involved lymphatic nodes, thirty patients had (30%) had 4 to 9 involved lymphatic nodes, fourteen patients (14%) had ≥ 10 involved lymphatic nodes and six patients had no involved lymphatic node. It was noticed that the patients without involved lymphatic nodes were also ER(-). Furthermore, it was observed that the these patients had one or more than one higher risk factors such as the tumor dimension greater than 2 cm, being in higher degree, being cerb B2(+), being younger than

35 years old. While 31 of the patients received intensive therapy, 69 of them received standard therapy.

In our study, although the neutropenia ratio was higher in the standard group, the febrile neutropenia threatening the life was developed again in patients belonging to standard group. It was also seen that there was also an increase in the development of neuropathy together with the increase in dose intensity and that all of the patients in which neuropathy was developed were receiving paclitaxel. Moreover, it was demonstrated that the nail changes seen with docetaxel in other studies can be also seen with paclitaxel when dose intensity is increased.

In our country there is no study concerning the comparison the side effects associated with either intensive or standard regimens containing anthracycline-taxane. Since the improvement in the survival ratios obtained with the introduction of dose-intensive combination into the therapy will cause more use of these treatments, to emphasize the importance of following carefully the side effects and that of sharing this with the patient was aimed in this study.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Ayşe Demirci

Ünvanı : Tıp Doktoru

Doğum Tarihi ve Yeri : 14.07.1981, Ankara

E-mail : dr_ayseatak@yahoo.com

Yabancı Dil : İngilizce

ÖĞRENİM DURUMU

1988-1993 Uygur İlköğretim okulu, Ankara

1993-1996 Çağrı Koleji, Ankara

1996-1999 Çağrı Koleji, Ankara

1999-2005 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

2006-2010 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD'de
Arş. Gör. Dr. Ankara