

## Meme Kanserinde Adjuvan Tedavide Ardışık Antrasiklin ve Taksan İçeren Tedavilerin Tolerabilitesi: Tek Merkez Deneyimi

### The Tolerability of in the Adjuvant Treatment of Breast Cancer Comprising Sequential Anthracycline and Taxane Treatment: Single Center Experience

Ayşe Demirci<sup>1</sup>, Umut Demirci<sup>1</sup>, Uğur Coşkun<sup>2</sup>, Hacer Demir<sup>2</sup>, Efnan Algın<sup>3</sup>, Fatma Başal<sup>1</sup>, Deniz Yamaç<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Dr. A. Y. Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup>Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>4</sup>Ankara Güven Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, Ankara, Türkiye

Received: 17.07.2014 Accepted: 26.08.2014 • DOI: 10.5505/aot.2014.43534

#### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada adjuvan kemoterapi olarak ardışık antrasiklin ve taksan içeren kombinasyonları alan meme kanserli hastalarda gelişen yan etkileri inceledik. Amacımız hasta yaşam kalitesini ve tedavi başarısını etkileyen bu yan etkilerin ortaya konması ve hasta bilgilendirmesinin öneminin vurgulanmasıdır.

**Yöntemler:** Çalışmamızda tek merkezde takipli opere meme kanserli hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi.

**Bulgular:** Altmışı (%60) premenopozal 100 hastanın ortanca yaşı 47.6 (aralık; 20-74) idi. Bir (%1) hasta evre I, 52 (%52) hasta evre II, 47 (%47) hasta evre III idi. Hastaların 31'i doz yoğun tedavi (DYT) [paklitaksel (n=26, %80.7), dosetaksel (n=5, %19.3)], 69'u 3 haftalık tedavi [paklitaksel (n=10, %14.4), dosetaksel (n=59, %85.6)] almıştı. DYT rejimleri ile daha sık nöropati (%32.3, p<0,05), nötropeni (%67.7, p<0.05) ve tırnak değişikliği (%22.6, p<0.05) olduğu izlenirken 3 haftalık tedavi ile daha sık febril nötropeni izlendi. Anemi, trombositopeni, hepatotoksisite ve kardiyotoksisite gelişimi açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Nöropati, kardiyotoksisite ve tırnak değişikliği gelişen hastaların tümü paklitaksel alan gruptaydı ve dosetaksel alan grupla arasında anlamlı fark saptandı (p<0,05). Hepatotoksisite gelişimi dosetaksel ve paklitaksel alan hastalar arasında karşılaştırıldığında da anlamlı fark saptanmadı.

**Sonuç:** Sonuç olarak standart tedavi ile daha sık febril nötropeni, doz yoğun rejimlerle nöropati ve paklitaksel kullanılan rejimler ile nöropatinin daha sık olduğu gözlemlendi. Ayrıca dosetaksel ile daha fazla görülen tırnak değişikliklerinin doz yoğunluğu artırıldığında paklitakselle de görülebileceği gösterildi.

**Anahtar Kelimeler:** Antrasiklin; Doz Yoğun Tedavi; Meme Kanseri; Taksan; Yan Etki

#### ABSTRACT

**Objective:** 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. Our goal is to demonstrate these side effects affecting patient quality of life and treatment success and to emphasize the importance of patient awareness.

**Methods:** In the study, the files of one hundred patients with diagnosis of breast cancer were investigated retrospectively.

**Results:** Sixty of the patients (60%) were premenopausal and 40 of them (40%) were postmenopausal (40%). One (%1) patient was stage I, 52 (52%) patients were stage II, 47 (47%) patients were stage III. While 31 of the patients received intensive therapy [paclitaxel (n=26, 80.7%), docetaxel (n=5, 19.3%)], 69 of them received 3 weekly therapy [paclitaxel (n=10, 14.4%), docetaxel (n=59, 85.6%)]. Neuropathy, neutropenia and nail changes were found to be more frequent (32.3%, p<0.05; 67.7%, p<0.05; 22.6%, p<0.05 respectively) with the dose dense regimens and febrile neutropenia was observed more often with the 3-weekly regimens. There was no significant differences in terms of anemia, thrombocytopenia, hepatotoxicity and cardiotoxicity between two groups. Neuropathy, cardiotoxicity and nail changes were detected in all patients paclitaxel group and a significant difference was found between the group receiving docetaxel (p<0,05). The difference was not significant in terms of hepatotoxicity among patients receiving docetaxel and paclitaxel.

**Conclusion:** Febrile neutropenia was more frequent in the three-weekly treatment group and neuropathy was more frequent in the dose dense group. Neuropathy was more frequent with paclitaxel receiving patients. 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.

**Key words:** Anthracycline; Dose Dense Therapy; Breast Cancer; Taxane; Advers Events

Address for Correspondence: Uzm. Dr. Ayşe DEMİRCİ, Ankara Onkoloji EAH Ankara - Türkiye.

e-mail: aaysedemirci@gmail.com

Available at [www.actaoncologiaturcica.com](http://www.actaoncologiaturcica.com)



## Giriş

Meme kanseri dünyada ve ülkemizde kadınlar arasında en sık görülen kanser olup önemli morbidite ve mortalite nedenidir (1,2). Adjuvan sistemik tedaviler, meme kanserinde lokal kontrol sonrası sistemik mikrometastatik hastalık için uygulanır. İlk olarak 1960'larda yapılan klinik çalışmalarda yüksek riskli hastalarda adjuvan tedavinin faydası gösterilmiştir (3). Siklofosamid, metotreksat ve 5-fluorourasil (CMF) içeren kemoterapi rejimlerini takiben antrasiklin içeren kombinasyonlar ile mortalite ve rekürrens riskinde anlamlı azalma sağlanmıştır. Günümüzde ise taksanların eklenmesi ile benzer oranda bir katkı sağlanmış ve geniş bir kullanım alanı bulmuştur (4-6). Ancak yoğun kemoterapi uygulamaları febril nötropeni (FN), anemi, çeşitli kanamalar, nöropati gibi yaşam kalitesini bozan hatta tehdit eden ve hastanede yatışlara neden olup maliyeti arttıran yan etkileri beraberinde getirmektedir. Doz yoğunluğu belli bir süre içinde verilen ilaç miktarını gösterir. İlaç doz yoğunluğu arttırıldığında meme kanseri adjuvan tedavisinde elde edilen sonuçların daha iyi olduğu gösterilmiştir (8).

Bu retrospektif çalışmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (GÜTF) Tıbbi Onkoloji Bilim Dalında 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, verilen tedavinin sıklığına göre (2 haftada bir ya da 3 haftada bir) nasıl değiştiğinin ve hasta bilgilendirmesinin önemini vurgulanmasıdır.

## Materyal ve Metod

Çalışmada adjuvan kemoterapi olarak antrasiklin ve taksan içeren kombinasyonları alan meme kanserli 100 hastanın dosyaları retrospektif olarak tarandı. Hastalara ardışık olarak doksorubisin (A, 60 mg/m<sup>2</sup>) ve siklofosamid (C, 600 mg/m<sup>2</sup>) içeren AC kombinasyonu ve paklitaksel (175 mg/m<sup>2</sup>) veya dosetaksel (100 mg/m<sup>2</sup>) verildi. Adjuvan kemoterapiyi 3 haftalık aralarla veya 14 günlük aralarla doz yoğun tedavi (DYT) almış hastalarda gelişen yan etkilerin dökümü ve karşılaştırması yapıldı. DYT alan hastalarda doktor tercihinin göre kemoterapinin 3-5 günler

arası 20 hastaya profilaktik 5 µg/kg filgrastim (G-CSF) uygulandı. Üç haftalık tedaviler grubunda ise mutlak nötrofil sayısı 1 hafta sonraki hemogram kontrolünde ≤1000/mm<sup>3</sup> olduğunda ortalama 3-5 gün G-CSF uygulandı.

Araştırma için Ankara 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alındı. Toksikite Ulsal Kanser Enstitüsü Genel Toksikite Kriterleri 3. sürümüne (NCI CTCAE v3.0) göre değerlendirildi (7). Nötropeni, anemi ve trombositopeni dereceleri, doz gecikmeleri, doz azaltımları, FN, transfüzyonlar, G-CSF kullanımı, nöropati gelişimi, tırnak değişiklikleri, hepatotoksikite, kardiyak toksikite gibi bilgiler kaydedildi. Bununla birlikte yaş, menopoz, lenf nodu tutulumu, hormon reseptör (HR) ve cerbB2 durumu, tümör lokalizasyonu, tümör derece ve histolojisi, yapılan cerrahi, ek hastalıklar, ailede kanser öyküsü gibi hastayla ilgili bilgiler de kaydedildi. Bulantı-kusma, halsizlik gibi yan etkilere dosyalarda ulaşılamadı. Bu nedenle değerlendirmeye alınmadı.

İstatistiksel analiz olarak tanımlayıcı istatistik, Fisher's exact testi ve Ki-kare testi gerektiği yerlerde kullanıldı. Araştırma sonucunda elde edilen verilerin değerlendirilmesinde SPSS 11 istatistik paket programı kullanıldı.

## Bulgular

Tüm hastaların ortanca yaşı 47 (aralık; 20-74) idi. Hastaların 12'sinde (%12) hipertansiyon (HT), yedisinde (%7) HT ve diyabetes mellitus (DM), birinde (%1) romatoid artrit, üçünde (%3) aterosklerotik kalp hastalığı, yedisinde (%7) ise eşlik eden diğer hastalıklar vardı. Hasta özellikleri tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların 94'ü lenf nodu pozitif iken altısı (%6) lenf nodu negatifti.

Hastaların 31'i DYT (paklitaksel n=26 (%80.7), dosetaksel n=5 (%19.3), 69'u 3 haftalık tedavi (paklitaksel n=10 (%14.4), dosetaksel n=59 (%85.6) almıştı. DYT ve 3 haftalık tedavi alan hastaların genel özellikleri tablo 2'te özetlenmiştir.

DYT grubunun %80.6'sını premenopozal ve daha genç (ortanca yaş DYT grup ve 3 haftalık tedavi grubunda sırasıyla 43 ve 49, p>0.05) hastalar oluştururken 3 haftalık tedavi grubundaki premenopozal hastalar %50.7'sini oluşturmaktaydı ve aralarındaki fark anlamlıydı (p=0.007). DYT grupta ER (-)



hastaların oranı 3 haftalık tedavi grubuna göre daha yüksekti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (%35.5'e %23.2 p=0.22). DYT grubundaki hastaların %91.3'ü nod pozitif iken 3 haftalık tedavi grubunun %95.7'si nod pozitif. DYT grubundaki hastaların çoğu evre IIIA (%38.7) ve evre IIB (%29) hastalardan oluşmaktaydı. Üç haftalık tedavi grubundaki hastaların çoğu evre IIB (%40.6) ve evre IIIA (%29) hastalardan oluşmaktaydı. Anjiolenfatik invazyon oranı DYT grubunda 3 haftalık tedavi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti (%51.6'ya %27.5, P=0.02).

### Toksisiteler

DYT alan hastalarda nöropati gelişen hastaların tümü paklitaksel alan gruptaydı. Sekiz hastada (%30.8) hepatotoksisite gelişirken bir hastada grad 3 hepatotoksisite izlendi. Yedi hastada (%22.5) paklitaksel kullanımı sırasında tırnak değişiklikleri izlendi, bu hastalardan sadece birinde ciddi (grad 3) tırnak değişikliği gelişti. DYT grubunda FN ve buna bağlı hastaneye yatış yoktu. Bir hastaya grad 3 anemisinden dolayı kan transfüzyonu yapılmıştı. Paklitaksel alan hastaları ikisinde hafif derece (grad 1-2) kardiyak toksisite izlendi. Bu hastaların birinde grad 1, diğerinde grad 2 kardiyak toksisite gelişti. Grad 2 kardiyak toksisite gelişen hasta trastuzumab ile beraber paklitaksel almaktaydı.

DYT alan hastalarda yan etki kontrolü için dört hastada (%12.9) ilaç doz azaltımı, beş hastada (%16.1) kür erteleme yapılmıştı. Kür erteleme bir hastada 3. kür paklitaksel sırasında allerjik reaksiyon gelişmesi, iki hastada araya radyoterapinin (RT) girmesi, bir hastada paklitaksel ve trastuzumab eş zamanlı kullanımı sırasında kardiyak toksisite gelişmesi ve bir hastada grad 4 nötropeni gelişmesi nedeniyle oldu. Doz azaltımı bir hastada paklitaksel 1. kürden sonra nöropati gelişmesi, üç hastada hepatotoksisite gelişmesi nedeniyle yapıldı (Hepatotoksisite gelişen hastaların ikisinde ultrasonografi bulgusu olarak hepatosteatoz saptandı.)

Üç haftalık tedavi alan hastalarda 69 hastanın üçünde (%4.3) FN görüldü. Bir hastaya grad 3 anemisinden dolayı kan transfüzyonu yapıldı. Bu gruptaki üç hastada (%4.3) grad 1 trombositopeni vardı. Hepatotoksisite 18 hastada (%26) gözlemlendi. Bir hastada (%1.4) paklitaksele bağlı nöropati nedeniyle ilaç doz azaltımı yapılmıştı. Dosetaksel alan iki hastada (%2.9) sırası ile

allerjik reaksiyon ve ciddi nötropeni (grad 3-4) ve cilt döküntüleri nedeniyle kür ertelemesi yapılmıştı. Bu iki hastada kemoterapi dört kür tamamlanamadı. Bu grupta bir hastada (%1.4) grad 1 kardiyak toksisite gelişti.

Grad 3-4 nötropeni gelişimi DYT grubunda anlamlı olarak yüksek iken anemi, trombositopeni ve hepatotoksisite gelişimi açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla p=0.52, p=1 ve p=0.31). Tırnak değişikliği 3 haftalık tedavi grubundaki hastalarda izlenmezken DYT grubunda yedi hastada (%22.5) paklitaksel kullanımı sırasında tırnak değişiklikleri izlendi (p=0.0001). Bu hastalardan sadece birinde ciddi (grad 3) tırnak değişikliği gelişti. Nöropati paklitaksel alan 3 haftalık tedavi grubunda bir hastada (%1.4) gelişirken bu hastada grad 3 nöropati nedeni ile doz azaltımı yapıldı. DYT alan 10 hastada (%32.2) nöropati (birinde grad 3) görüldü (p=0.0001) ve nöropati gelişen hastaların tümü paklitaksel alan gruptaydı. Üç haftalık tedavi grubunda bir hastada (%1.4) grad 1 kardiyak toksisite gelişirken DYT alan hastaların ikisinde (%6.5) kardiyak toksisite izlendi (p=0.22). DYT ve 3 haftalık tedaviye bağlı toksisiteler tablo 3'de özetlenmiştir.

### 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). Bir hastada (%1.4) paklitaksele bağlı nöropati nedeniyle ilaç doz azaltımı yapılmıştı. Dosetaksel alan iki hastada (%2.9) allerjik reaksiyon ve ciddi nötropeni (grad 3-4) ve cilt döküntüleri nedeniyle ve kür ertelemesi yapılmıştı. Nöropati gelişen hastaların tümü paklitaksel alan gruptaydı ve dosetaksel alan grupla arasında anlamlı fark saptandı (%30.6'ya %0; P=0.0001). Yedi hastada (%22.5) paklitaksel kullanımı sırasında tırnak değişiklikleri izlendi, bu hastalardan sadece birinde ciddi (grad 3) tırnak değişikliği gelişti. Dosetaksel alan hastalarda tırnak değişikliği izlenmedi (Tablo 4).

Hastaların üçünde (%3) grad 1-2 kardiyak toksisite izlendi ve üç hasta da paklitaksel alan gruptaydı. Grad 2 kardiyak toksisite gelişen hasta trastuzumab ile beraber paklitaksel almaktaydı.

**Tablo 1.** Hastaların genel özellikleri



<i>Toplam hasta sayısı</i>	<i>n=100</i>
Ortanca yaş	47.6 (aralık; 20-74)
Ortanca tümör boyutu	2.8 cm (aralık; 0.4-8 cm)
Ailede Kanser Öyküsü	27 hasta
Menopoz durumu	Premenapozal: 60, Postmenapozal: 40
Lokalizasyon	Sağ: 53, Sol: 44, Bilateral: 3
Operasyon	MRM: 85, MKC: 15
Evre	Evre I: 1 Evre II: 52 Evre III: 47
HR durumu	ER (+): 73, ER (-): 27 PR (+): 75, PR (-): 25
CerbB2	31 (+), 69 (-)
Lenf Nodu	Nod (-): 6 Nod (+): 94 (N1:50, N2:30, N3:14)
Tümör histolojisi	İDK:83, İLK:3, Mikst:14
Tümör grad*	Grad 1: 2, Grad 2: 56, Grad 3:39,
Doz azaltımı	5 hasta
Kür erteleme	7 hasta
Kısaltmalar; İDK: İnfiltratif duktal karsinom, İLK: İnfiltratif lobüler karsinom, ER: Östrojen reseptörü, PR: Progesteron reseptörü, MRM: Modifiye Radikal Mastektomi, MKC: Meme Koruyucu Cerrahi, HR; hormon reseptörü	
* 3 hastanın bilinmiyor	



**Tablo 2.** Hastaların gruplara göre genel özellikleri

	DYT (n=31)	3 haftalık tedavi (n=69)
Yaş*	43.2	49.6
Tümör boyutu* (cm)	2.6	3
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)
Lenf Nod (+)	28 (%91.3)	66 (%95.7)
Lenf Nod (-)	3 (%9.7)	3 (%4.3)
CerbB2 (+)	11 (%35.5)	20 (%29)
CerbB2 (-)	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 invazyon	16 (%51.6)	19 (%27.5)

Kısaltmalar; DYT: Doz yoğun tedavi, İDK: İnfiltratif duktal karsinom, İLK: İnfiltratif lobüler karsinom, ER: Östrojen reseptörü, \*ortanca

**Tablo 3.** Yan etki görülme oranları

		Grad 1-2	Grad 3-4
Nötropeni	DYT (n=31)	4 (%12.9)	17 (%54.8)
	3 haftalık (n=69)	8 (%11.6)	11 (%15.9)
	P	>0.05	< 0.05
Anemi	DYT (n=31)	16 (%51.6)	1 (%3.2)
	3 haftalık (n=69)	23 (%33.3)	1 (%1.4)
	P	>0.05	>0.05
Hepatotoksisite	DYT (n=31)	6 (%19.4)	1 (%32)
	3 haftalık (n=69)	18 (%26.1)	0
	P	>0.05	>0.05
Tırnak Değişikliği	DYT (n=31)	6 (%19.4)	1 (%3.2)
	3 haftalık (n=69)	0	0
	P	< 0.05	>0.05
Nöropati	DYT (n=31)	10 (%32.3)	0
	3 haftalık (n=69)	0	1 (%1.4)
	P	< 0.05	>0.05





**Tablo 4.** Paklitaksel ve dosetaksel alan hastalar arasında nöropati, hepatotoksisite ve tırnak değişikliği gelişimi

	Dosetaksel (n=64)	Paklitaksel (n=36)	p
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

### Tartışma

Bu çalışmanın amacı hastanemizde meme kanserinde kullanılan DYT ve 3 haftada bir ACx4→Tx4 içeren adjuvan kemoterapi rejimlerine bağlı gelişen hematolojik, nörolojik, hepatolojik, kardiyak ve tırnak toksisitelerinin incelenmesiydi. Doz yoğunluğu belli bir süre içinde verilen ilaç miktarını gösterir. İlaç doz yoğunluğu arttırıldığında meme kanseri adjuvan tedavisinde elde edilen sonuçlar daha iyi bulunmuştur (8). Nitekim bölümümüzde hastalık rekürrens riski yüksek olan hastalara DYT tercih edildiği görülmektedir. Çalışmamızda DYT alan hastaların daha çok genç premenopozal evre III hastalar olduğu görüldü. HR negatifliği, cerbB2 pozitifliği ve lenfovasküler invazyon varlığı yaşam süresini olumsuz yönde etkileyen prediktif faktörler olarak bilindiğinden bu hastalarda da DYT uygulanma oranları fazlaydı.

CALGB 9741 ve Schwartz ve ark. çalışmalarında siklofosamid, antrasiklin ve taksan içeren rejimlere bağlı gelişen yan etkilerin sıklığı değerlendirilmiştir (9,10). Bu çalışmada hastalar 2x2 dizaynda, dört kür doksorubisin, paklitaksel, siklofosamid (TAC) kombinasyonu veya ardışık olarak 4 kür AC ve 4 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 DYT kolunda profilaktik filgrastim (3-10. günler arası toplam 7 gün, 5µg/kg) kullanımına izin verilmiştir (9). Her iki çalışmada da DYT grubunda profilaktik G-CSF kullanımı ile nötropeni, FN ve buna bağlı hastaneye yatışlarda anlamlı bir azalma olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda grad 3-4 nötropeni DYT alan grupta 3 haftalık tedavi

alan gruba göre anlamlı daha yüksek orandaydı. Diğer çalışmalardan farklı olarak nötropeninin 3 haftalık tedavi alan grupta beklenenden daha düşük çıkması, bu gruptaki hastalarda nötrofil sayısının 1000'in altında FN gelişmesini beklemeden G-CSF verilmiş olması ile açıklanabilir. Ayrıca DYT 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). DYT'de düzenli G-CSF kullanımı ile FN görülmedi. Buna karşın FN'lerin hepsi G-CSF kullanımı daha geç ve düzensiz olan 3 haftalık tedavi alan hastalarda görüldü.

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. Schwartz ve ark.'nın yaptığı çalışma sonuçlarında da paklitaksel içeren DYT rejimlerinde daha fazla nöropati gelişmesi çalışmamızı desteklemektedir (10). Ancak farklı olarak CALGB 9741'de DYT grubunda grad 3 nöropati %4, 3 haftalık tedavi grubunda %5 oranında saptanmıştır (9). Literatürde de paklitaksel ile nöropati gelişme riskinin yüksek olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (11, 12).

Çalışmamızda grad 1-3 aneminin DYT alan grupta 3 haftalık tedavi grubuna göre daha sık olduğu görüldü. Bunda kemoterapi aralıklarının daha yakın olmasının rolü olduğu düşünülebilir. Diğer çalışmalarda ise rekombinan eritropoetin kullanımından dolayı DYT gruplarında anemi daha az tespit edilmiştir (9,10). Trombositopeni çalışmamızda tüm hastaların %4'ünde görülmüştü ve



hepsi grad 1 idi. Üç haftalık tedavi grubunda üç hastada grad 1 trombositopeni gelişti, DYT alan gruptaki hastalarla karşılaştırıldığında trombositopeni gelişimi açısından anlamlı fark saptanmadı (%3.2'ye %4.3). CALGB 9741 çalışmasında 3 haftalık tedavi grupta iki hastada grad 3, DYT alan grupta bir hastada grad 3 ve üç hastada grad 4 trombositopeni görülmüştür (8). Çalışmamızda grad 1'den daha fazla trombositopeni görülmedi.

Literatürde ciddi hepatotoksisteye çalışmamızda kullanılan rejimlerle çok nadir rastlandığı gösterilmiştir (13,14). Çalışmamızda ise ciddi hepatotoksisteye bir hastada görülürken, grad 1-2 hepatotoksisteye DYT alan grup (%25.8) ile 3 haftalık tedavi alan grup (%26) ve paklitaksel (%33.3) ile dosetaksel (%21.9) alan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamızda tırnak değişiklikleri sadece doz yoğun paklitaksel alan hastalarda görüldü. Schwartz ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise doz yoğun paklitaksel ile %8 oranında tırnak toksisitesi mevcutken doz yoğun dosetaksel ile %70 oranında saptanmış, doz yoğun olmayan gruplarda ise paklitaksel ile tırnak değişikliği gözlenmemiş, dosetaksel ile de %20 oranında tırnak değişikliği gözlenmiştir (11). Bu nedenle doz yoğun dosetaksel rejimi toksik bir rejim olarak değerlendirilmekte ve dosetaksel daha çok 3

haftada bir verilen rejimde tercih edilmektedir. Haftalık uygulama ve yüksek dozda ilaç kullanımı ile tırnak değişikliklerinin daha sık olduğu literatürde de gösterilmiştir (15,16). Çalışmamızda da DYT'de daha çok paklitaksel kullanılmıştır, dosetaksel alan hastaların oranı çok düşüktür.

Kardiyak toksisite çalışmamızda literatürdeki (17,18) gibi nadir görülmüş olup yapılan rutin ejeksiyon fraksiyonu (EF) takibi ile tüm hastaların %3'ünde saptanmıştır. Bu üç hastanın ikisi doz yoğun paklitaksel alan gruptaydı. Grad 2 kardiyotoksisteye gelişen hasta paklitaksel ile beraber trastuzumab kullanılmaktaydı. CALGB 9741 çalışmasındaki hastalarda ise 3 haftalık tedavi alan hastalarda %2, DYT alanlarda %1 oranında kardiyak toksisite görülmüştür ve aradaki fark anlamlı bulunmamıştır.

Bu çalışmanın retrospektif, tek merkezli olması ve hasta sayısının yetersiz olması gibi kısıtlamaları vardı. Bununla birlikte çalışmamızda 3 haftalık tedavi ile daha sık FN, doz yoğun tedavi paklitaksel kullanılan rejimler ile de daha sık nöropati olduğu gözlenmiştir. Ek olarak DYT'de FN açısından gerekli önlemlerin alındığı fakat 3 haftalık tedavilerde önlem alınmadığı ve bu konuda hasta bilgilendirmesinin gerekliliği ortaya konmuştur.

## Kaynaklar

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64:9-29
2. <http://kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri.html> (Access date 5/7/2014)
3. Valagussa P. History of adjuvant therapy. *Cancer Treat Res.* 2009;151:3-12.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;352:930-42.
5. 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;365:1687-717.
6. Peto R. The worldwide overview: new results for systemic adjuvant therapies. Plenary Lecture. In 30th Annual SanAntonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, TX; 2007,
7. Trotti A, Colevas AD, Setser A et al. Development of a Comprehensive Grading System for the Adverse Effects of Cancer Treatment, Vol 13, No 3 (July), 2003: pp 176-181
8. Citron ML, Dose-Dense Chemotherapy: Principles, Clinical Results and Future Perspectives. *Breast Care (Basel).* 2008;3:251-5
9. 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* 2003;21:1431-9
10. Schwartz J, Domchek SM, Hwang WT, Fox K. Evaluation of anemia, neutropenia and skin toxicities in standard or dose-dense doxorubicin/cyclophosphamide (AC)-paclitaxel or docetaxel adjuvant chemotherapy in breast cancer. *Ann Oncol* 2005;16:247-52
11. Lee JJ, Swain SM. Peripheral neuropathy induced by microtubule-stabilizing agents. *J Clin Oncol* 2006;24:1633
12. Markman M. Management of toxicities associated with the administration of taxanes. *Expert Opin Drug Saf* 2003;2:141-6



13. Feenstra J, Vermeer RJ, Stricker BH. Fatal hepatic coma attributed to paclitaxel. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89:582-4
14. Floyd J, Mirza I, Sachs B, Perry MC. Hepatotoxicity of chemotherapy. *Semin Oncol.* 2006;33:50-67
15. Flory SM, Solimando DA Jr, Webster GF, Dunton CJ, Neufeld JM, Haffey MB. Onycholysis associated with weekly administration of paclitaxel. *Ann Pharmacother.* 1999;33:584-6
16. Gilbar P, Hain A, Peereboom VM. Nail toxicity induced by cancer chemotherapy. *J Oncol Pharm Pract.* 2009;15:143-55
17. Chanan-Khan A, Srinivasan S, Czuczman MS. Prevention and management of cardiotoxicity from antineoplastic therapy. *J Support Oncol* 2004;2:251; discussion 259-61, 264-6
18. Menna P, Salvatorelli E, Minotti G. Cardiotoxicity of antitumor drugs. *Chem Res Toxicol.* 2008;21:978-89

