

Otuzbeş Yaş ve Üzeri Germ Hücre Tümörlü Hastaların Demografik Özellikleri ve Tedaviye Cevaplarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Demographic Status and Response to Treatment of Patients with Germ Cell Tumor at the Age of 35 or Older

Dr. Süleyman ALICI,^a
Dr. Sevil E. BAVBEK,^a
Dr. Haluk ONAT^a

^aİstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü,
İSTANBUL

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Süleyman ALICI
Ankara Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
Tıbbi Onkoloji Kliniği,
Bilkent, ANKARA
suleymanalici@yahoo.com

ÖZET Bu retrospektif çalışmada 1990 ve 1998 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsünde takip edilmiş olan, 35 yaşının üzerinde germ hücre tümörlü 28 hasta tedavi morbiditesi ve sağkalım açısından değerlendirildi. Medyan yaş 41 (35-61 yaş) idi. Dört hastada tedavi öncesi normal alfa-feto protein (AFP) düzeyi ile seminom, 24 hastada da seminom-dışı tümör vardı. 26 hastada primer tümör yeri testis, 2 hastada ise ekstra-gonadal (mediyasten, rektum ve mesane) idi. Uluslararası konsensus risk gruplarına göre, hastaların %57'si iyi riskli, %28'i orta riskli ve %14'ü kötü riskli grupta yer alıyordu. AJCC yeni TNM evreleme sistemine göre, hastaların %14'ü evre Ia, %21'i evre Ib, %7'si evre IIa, %3'ü evre IIb, %10'u evre IIc, %14'ü evre IIIa, %14'ü evre IIIb ve %10'u evre IIIc idi. Tedavi sonunda 15 hastada tam cevap, 8 hastada kısmi cevap elde edildi. Medyan takip süresi 28 ay (3-88 ay) idi. Medyan hastalısız sağkalım ve genel sağkalım süresi 29 ay (1-83 ay) ile 33 ay (3-88 ay) idi. Takip sırasında 7 hasta öldü; 4 hastada ölüm sebebi germ hücreli tümördü. Grad 3/4 akciğer toksisitesi 4 (%14) hastada görüldü. Grad 3/4 mukozit 4 (%14) hastada gelişti. Hastaların 2'sinde (%7) febril nötropeni meydana geldi. Grad 3/4 anemi 3 (%10) hastada, nötropeni 2 (%7) hastada meydana geldi. Tedavi toksisitesine bağlı ölüm olmadı. Bir hastada doz indirimi yapıldı. Sonuç olarak, germ hücre tümörlü 35 yaş ve üzeri hastalarda %14 akciğer toksisitesi ve %25 mortalite oldukça anlamlı bulundu.

Anahtar Kelimeler: Germ hücreli tümör, yaş, mortalite

ABSTRACT In this retrospective study, 28 patients with germ cell tumor over 35 years of age followed-up in the Istanbul University, Institute of Oncology between years 1990 and 1998, were evaluated with regard to treatment morbidity and survival. The ages ranged from 35 to 61, with a median of 42 years. Four patients had pure seminoma with normal pretreatment AFP levels, and 24 patients had nonseminomatous tumors. Twenty-six patients with nonseminomatous tumors had a testis site, and two had an extragonadal primary site (mediastinum, rectum and bladder). According to International Consensus Prognostic Classification, 57% of patients had good-risk; 28% intermediate-risk, and 14% poor-risk disease. According to AJCC new TNM staging system, 14% of patients were stage Ia; 21% Ib, 7% stage 2a, 3% stage 2b, 10% stage 2c, 14% stage 3a, 14% stage 3b, and 10% stage 3c, respectively. 15 patients achieved complete response and 8 patients had partial response. The median follow-up was 28 months (range: 3-88 months). The median disease-free survival and overall survival were 29 months (range: 1-83 months) and 33 months (range: 3-88 months), respectively. Seven patients have died; the death was disease related in 4 patients. Grade 3/4 pulmonary toxicity was recorded in 4 (14%) patients. 4 (14%) patients had grade 3/4 mucositis. Neutropenic fever occurred in 2 (7%) patients. Grade 3/4 anemia and neutropenia occurred in 3 patients (10%) and 2 patients (7%), respectively. There were no toxic deaths. Dose reduction was done in one patient. In conclusion, patients with at the age of 35 or older with germ cell tumor (%14 pulmonary toxicity and 25% mortality) were quite significant.

Key Words: Germ cell tumors, age, mortality

Testis tümörleri, erkeklerde görülen solid tümörlerin %1'ini oluşturan, 20-40 yaşları arasında en sık görülen ve %95'i germ hücrelerinden köken alan tümörlerdir.^{1,2} 1970'li yıllarda %10 olan sağkalımlar, tanı yöntemleri ve tümör belirleyicilerindeki gelişmeler, radyoduyarlı alt grupların saptanması ve etkili sitostatik kombinasyonların tedavide kullanıma girmesiyle 1990'lı yıllarda %90-%100'lere ulaşmıştır. Habis germ hücreli tümörler iyileşebilir kanserler için bir model olarak dikkate alınabilir. İlk tedavide sispaltin, vinblastin, bleomisin, daktinomisin ve siklofosfamid (VAB-6) veya sispaltin, vinblastin ve blomisin (PVB) içeren kombine kemoterapi rejimleri ile metastatik germ hücreli hastalarda %70-80 tam cevap elde edilebilmektedir.³⁻⁵ Tedavi ile ilişkili toksisiteler hematolojik toksisiteyi, akciğer fibrozisini, nöropatiyi, "Raynaud" fenomenini ve intestinal ileusu içerir.^{6,7} Bu rejimlere bağlı gelişen toksisite ve tedavi sonuçları, tedavi öncesi hasta karakteristikleri ile ilişkilidir.⁸

Habis germ hücreli tümörler gerek genç yaşta görülmeleri, gerekse değişik tedavi yöntemleri ile neredeyse evreye bağlı olmaksızın yüksek oranda tedavi edilebilmeleri ile, diğer tümörler arasında değişik bir yere sahiptir. Seminom-dışı tümörler genelde 20-30 yaşları arasında görülürken, seminomlar genelde 30 yaşından sonra ortaya çıkmaktadır. Bu tümörlerin çoğunlukla genç yaşta görülmesi tedavinin genç hasta grubuna göre düzenlenmesine yol açmıştır. Bu analizde 35 yaş ve üzeri hastaların kemoterapiye verdiği cevap ve toksisite değerlendirildi.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsünde Nisan-1990 ve Ekim-1998 tarihleri arasında tedavi görmüş 28 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Histopatolojik olarak habis germ hücreli tümör tanısı alan, 35 yaş ve üzerinde olan ve sispaltin bazlı bir kombine kemoterapi rejimi ile tedavi edilmiş hastalar değerlendirmeye alındı. Hastalara BEP, VIP, PE veya POMB/ACE kemoterapi rejimlerinden biri uygulandı (Tablo 1).

Uluslararası germ hücreli tümör prognostik risk gruplarına⁹ göre hastalar iyi, orta ve kötü risk-

TABLO 1: Hastalara uygulanan tedavi protokolleri.

BEP	Blomisin	30ü 1.8.15. gün
	Etoposid	120 mg/m ² 1.3.5.gün
	Sisplatin	20 mg/m ² -gün q 21.gün
VIP	Etoposid	120 mg/m ² 1.3.5. gün
	İfosfamid mg/m ²	1500 mg/m ² 1-5. gün
	Sisplatin	20 mg/m ² 1-5.gün q 21.gün
PE	Etoposid	120 mg/m ² 1-3. gün
	Sisplatin	50 mg/m ² 1-2. gün q21. gün
POMB	Sisplatin	100 mg/m ² 2. gün
	Vinkristin	1.4 mg/m ² 1.gün
	Methotrexate	100 mg/m ² 1.gün
		200 mg/m ² 1.gün
	Bleomisin	15ü 1-2.gün

li olmak üzere 3 gruba ayrıldılar. Seminom-dışı habis germ hücreli tümörler için primer tutulum yerinin testis veya retroperitoneal bölge olması, akciğer dışı visseral organ metastazının olmaması, AFP<1000 µg/ml, HCG<5000 iü/l ve LDH< 1.5 x normal' in üst sınırı olması iyi prognozlu grup olarak tanımlandı. Primer tutulum yerinin testis veya retroperitoneal bölge olması, akciğer dışı visseral organ metastazının olmaması, AFP≥ 1000 ≤ 10.000 µg/ml veya HCG >= 5000 iü/l ve </= 50.000 iü/l veya LDH>=1.5xnormal ve </=10xnormal olması orta prognozlu grup olarak belirlendi. Primer tutulum yerinin mediasten olması, akciğer dışı visseral organ metastazının olması ve AFP>10.000 µg/ml, HCG>50.000mIU/ml veya LDH>10xnormal olması kötü prognozlu grup olarak tanımlandı. Seminom için iyi ve orta prognozlu grup tanımlanmış olup kötü prognozlu grup yoktu. "American Joint Committee on Cancer" (AJCC) TNM evreleme sistemine göre hastalar evrelendirildiler.¹⁰ İstatistiksel yöntem olarak yüzde verileri kullanılmıştır.

BULGULAR

HASTA ÖZELLİKLERİ

Hasta özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Hastaların medyan yaşı 41.75 (36-61) olup, %14'ü seminom ve %85'i seminom-dışı histopatolojiye sahipti. Primer tümör tutulum yeri hastaların %92'sinde testis, %3'ünde mediasten ve %3'ünde mesane ve

TABLO 2: Tedavi öncesi 28 hastanın klinik özellikleri.	
Medyan yaş	41.75 (36-61)
	No.(%)
Primer tümör yeri	
Testis	26(%92)
Mediyasten	1(%3)
Mesane ve rektum	1(%3)
Histoloji	
Seminom	4(%14)
Seminom-dışı	24(%86)
Metastatik yerler	
Yalnız kemik	1(%3)
Yalnız akciğer	8(%28)
Yalnız mediasten	2(%7)
Yalnız retroperitoneal kitle	3(%10)
Retroperitoneal kitle ve akciğer	6(%21)
Perikard	1(%3)
Kombine	2(%7)
Başvuruda HCG(İµ/l)	
Normal	22(%78)
Yüksek	6(%21)
Medyan	19130
Başvuruda AFP(µg/ml)	
Normal	16(%57)
Yüksek	6(%42)
Medyan	372
Başvuruda LDH(Ü/l)	
Medyan	331

rektumdu. Hastaların %3'ünde yalnız kemik metastazı, %28'inde yalnız akciğer metastazı, %7'sinde yalnız mediasten metastazı, %10'unda yalnız retroperitoneal kitle, %21'inde retroperitoneal kitle ve akciğer metastazı, %3'ünde perikard tutulumu ve %7'sinde kombine tutulum vardı. Başvuru esnasında HCG hastaların %78'inde normal, %21'inde yüksekti. Medyan HCG düzeyi 19.130 İµ/l idi. AFP düzeyi hastaların %57'sinde normal ve %42'sinde yüksek bulundu. Medyan AFP düzeyi 372 µg/ml idi. Medyan serum LDH düzeyi ise 331 Ü/l olarak saptandı. Uluslararası konsensus risk gruplarına göre hastaların %57'si iyi riskli, %28'i orta riskli ve %15'i kötü riskli grupta bulunuyordu (Tablo 3). TNM evreleme sistemine göre⁸ hastaların %37'si evre I, %22'si evre II, ve %41'i evre III olarak saptandı (Tablo 4). Hastaların %46'sı BEP kom-

bine kemoterapi rejimini ortalama 4 kür olmak üzere toplam 56 kür, %35'i PE kombine kemoterapi rejimini ortalama 3 kür olmak üzere toplam 30 kür, %2'si VIP kombine kemoterapi rejimini ortalama 2 kür olmak üzere toplam 4 kür ve %3'ü POMB/ACE kombine kemoterapi rejimini toplam 4 kür aldılar (Tablo 5).

TEDAVİYE CEVAP

Risk gruplarına göre⁷ cevap oranları incelendiğinde (Tablo 3), iyi riskli grupta 16 hastanın 3'ü erken evre olduğu için tedavisiz takibe alındı. Bunlardan 2'sinde progresyon izlendiğinden kemoterapi verildi. KT ile tam cevap elde edildi. Bir hasta tedavi-

TABLO 3: Uluslararası konsensus risk gruplarına göre hasta dağılımı.

Risk grupları	No. (%)	TC oranı (%)
İyi riskli	16(%57)	93
Orta riskli	8(%28)	74
Kötü riskli	4(%15)	50

TABLO 4: AJCC yeni TNM evreleme sistemine göre hasta dağılımı.

	No:28(%100)
Evre Ia	%14
Evre Ib	%21
Evre IIa	%7
Evre IIb	%3
Evre IIc	%10
Evre IIIa	%14
Evre IIIb	%14
Evre IIIc	%10

TABLO 5: Tedavi protokollerine göre hastaların dağılımı.

KT rejimi	No. (%)	Ortalama KT sayısı	Toplam KT sayısı
BEP	15(%46)	4	56
PE	10(%35)	3	30
VIP	2(%7)	2	4
POMB	1(%3)	-	4

siz takipte kaldı. Kemoterapi sonrası kısmi cevap elde edilen bir hastada radyoterapi ile tam cevap elde edildi. Bir hastada tedaviye uyumsuzluktan dolayı progresyon gelişti. Yalnız kemoterapi ile bu grupta tam cevap oranı %86, kısmi cevap oranı %7 ve progresyon oranı ise %7 idi. Tedavi sonrası tam cevap oranı %93 idi. Orta riskli grupta yalnız kemoterapi ile 3 (%37) hastada tam cevap ve 3 (%37) hastada kısmi cevap elde edilirken, 1 (%13) hastada da progresyon saptandı. 1 (%13) hasta da stasyonier kaldı. Tam cevap elde edilen bir hastada 2 yıl sonra nüks gelişti. Kısmi cevaplı 3 hastanın 2'sinde radyoterapi ile, birinde de cerrahi rezeksiyon ile tam cevap elde edildi. Tam cevap oranı %74 idi. Stabil kalan hastada radyoterapi esnasında progresyon saptandı.

Kötü riskli grupta kemoterapi ile 1 hastada tam cevap, 3 hastada kısmi cevap elde edildi. Kısmi cevap elde edilen 3 hastanın 1'inde radyoterapi ile tam cevap elde edilirken, 2 hastada radyoterapi esnasında hastalık progresyon gösterdi.

Tüm hastalarda tedaviye verilen cevap oranları incelendiğinde, tam cevap 15 (%53), kısmi cevap 8 (%28), stabil cevap 2 (%7) hastada saptandı. Üç hastanın durumu bilinmiyordu. Kemoterapi ile retroperitoneal kitlesinde kısmi cevap elde edilen 2 hastaya retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu yapıldı. Cerrahi sonrası patoloji sonucu nekroz gelen 2 hasta tam cevap olarak değerlendirildi. Yine retroperitoneal kitlesinde kemoterapi sonrası kısmi cevap elde edilen 4 hastaya radyoterapi uygulandı. Kısmi cevap elde edilen 4 hastanın radyoterapi sonrası, 3'ünde tam cevap elde edilirken bir hasta ise hastalık progresyonu ile öldü. Kemoterapi sonrası mediastinal kitlesinde kısmi cevap oluşan bir hasta da radyoterapi sonrası tam cevap elde edildi. Stabil kalan iki hasta da hastalık progresyonu nedeniyle öldü. Mediasten ve pelvik organ tutulumu ile gelen bir hastada tam cevap elde edildi.

SAĞKALIM

Ortalama takip süresi 28 ay (3-88 ay) idi. Medyan hastaliksız sağkalım süresi 29 ay (1-83 ay) ve genel sağkalım süresi 33 ay (3-88 ay) olarak saptandı. Bir hasta hastalık dışı nedenlere bağlı beyin kanamasından, iki hasta tedaviye uyumsuzluktan ve diğer

TABLO 6: Grad 3/4 akut toksisite sonuçları.

	No.(%)
Nötropeni	2(%7)
Anemi	3(%10)
Trombositopeni	1(%3)
Mukozit	4(%14)
Emesis	1(%3)
Febril nötropeni	2(%7)
"Raynaud" fenomeni	1(%3)
Zona zoster	1(%3)
Akciğer toksisitesi	4(%14)

4'ü de hastalık progresyonuna bağlı olmak üzere 7 (%25) hasta öldü. Kemoterapi toksisitesine bağlı ölüm olmadı.

TOKSİSİTE

Hastaların %20'sinde grad 3/4 akut myelotoksisite saptandı. Akut grad 3/4 akciğer toksisitesi hastaların %14'ünde, mukozit %14'ünde ve febril nötropeni %7'sinde tesbit edildi (Tablo 6). Bir hastada (%3) doz indirimi yapıldı. Beş (%17) hastada bir haftadan fazla tedavi gecikmesi oldu.

TARTIŞMA

Hastalarımızın yarısından çoğu iyi riskli grupta yer alıyordu. Bu dağılım literatür ile uyumlu idi.¹¹ Yine hastaların yarısı BEP kemoterapi rejimi ile tedavi edildiler. BEP kemoterapi rejimi ile tedavi edilen hastalarımızda ortalama kemoterapi sayısı 4 idi. İyi riskli gruptaki hastalarımız 3 siklus BEP kemoterapi rejimi ile tedavi edilmişlerdi. Kötü riskli grupta yer alan hastalarımız ise 4 siklus BEP kemoterapi rejimi ile tedavi edildiler.

Tüm grupta yalnız kemoterapi ile tam cevap oranı %53, kısmi cevap oranı ise %28 idi. Kemoterapi sonrası kısmi cevap elde edilen 2 (%7) hastada cerrahi rezeksiyon, 5 (%17) hastada da radyoterapi ile tam cevap sağlanmıştı. Kemoterapi sonrası kısmi cevap elde edilen 1 hastada radyoterapi esnasında progresyon gelişti. Böylece tüm grupta tam cevap oranı %78 idi. Tüm hastalarda tam cevap oranımız yaş grupları dikkate alınmaksızın yapılan çalışmalardaki cevap oranları ile kı-

yaslandığında sonuçlar benzerdi.¹¹⁻¹³ İyi riskli hasta grubu ile yapılan bir çalışmada tam cevap oranı %91 olarak bulunmuştur.^{12,13} Bu hastaların %6'sında tam cevap, kemoterapiye cerrahi rezeksiyon eklenmesiyle elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise iyi riskli grupta tam cevap oranı %93 idi. Başka bir çalışmada da risk gruplarına göre cevap oranları iyi riskli grupta %86, orta riskli grupta %68 ve kötü riskli grupta ise %35 olarak bildirilmiştir.^{11,12} Bizim hastalarımızdaki risk gruplarına göre tam cevap oranları bu çalışmada bildirilen sonuçlardan biraz daha iyi idi. Bu yükseklik hasta gruplarımızdaki hasta sayılarının az olması ile ilişkili olabilir.

Dört hasta hastalık progresyonundan, 2 hasta tedaviye uyumsuzluktan ve bir hasta da hastalık dışı nedene bağlı gelişen beyin kanaması nedeniyle kaybedildi. Hastalık progresyonuna bağlı kaybedilen hastalardan 2'si kötü risk grubunda, 2'si de orta risk grubunda yer alıyordu. İyi riskli grupta ise bir hasta tedaviye uyumsuzluktan dolayı kaybedildi.

Takip süresi sonunda hastalarımızın %75'i hayatıydı. Ancak burada 4 hasta yalnız hastalık progresyonundan kaybedilmiş olup hastalığa özgün sağkalım %86 olarak düşünülebilir. Hasta yaşı dikkate alınmaksızın iyi riskli hasta gruplarını inceleyen literatüre göre bu oran düşüktü.¹³ Bu durum

grubumuzdaki hasta yaşının ileri olması ile de ilişkili olabilir. Hastalarımızın tedavi sonrası özellikle %75'inin hayatta olmasında ileri hasta yaşının olumsuz bir katkısının olduğu düşünülebilir.

Tedavi sırasında toksisteye bağlı ölüm gözlenmedi, ancak %17 oranında miyelotoksisite ile %14 oranında mukozit ve %14 oranında akciğer toksitesi dikkat çekici idi. Özellikle yaşı ileri (61 yaş ve 43 yaş) ve kötü riskli grupta yer alan iki hastamızda bu toksisiteler daha belirgindi. Bu toksisiteler yüksek risk grubundaki hastalarda daha fazlaydı. Akciğer toksisitesi görülen 4 olgu da BEP kombine kemoterapi rejimini 4 kür almışlardı. Hasta yaşı dikkate alınmaksızın yapılan çalışmalarda bu üç sitostatik'in birlikte kullanıldığı durumlarda ve toplam kümülatif doz aşıldığında akciğer toksite riskinin arttığı bildirilmektedir.¹⁴ Tek başına bleomisine bağlı bu risk %5-%11'dir.¹⁵ Bizim hastalarımızda akut akciğer toksite oranının yüksekliği hasta yaşının yüksekliği ile ilişkili olabilir.

Sonuç olarak habis germ hücreli tümörlü hastalarda hasta yaşının ileri olmasının özellikle orta ve ileri riskli hasta gruplarında kemoterapiye ve radyoterapiye bağlı oluşabilecek toksite ve cerrahi rezeksiyon sonucu oluşabilecek morbidite artışından sorumlu olabileceği düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. DeVita VT, Hellmann S, Rosenberg SA. Cancer. In: Bost GJ, Sheinfeld J, Bajorin DF, Motzer RJ, eds. Principles and Practice of Oncology. Cancer of the Testis. 5th ed. Philadelphia: JP Lippincott Co; 1998. p.1397-425.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 2007;57:43-66.
3. Einhorn LH. Treatment of testicular cancer: a new and improved model. J Clin Oncol 1990;8:1777-81.
4. Bost GJ, Gluckman R, Geller NL, Golbey RB, Whitmore WF Jr, Herr H, et al. VAP-6: An effective chemotherapy regimen for patients with germ cell tumors. J Clin Oncol 1986;4:1493-9.
5. Einhorn LH, Williams SD, Troner M, Birch R, Greco FA. The role of maintenance therapy in disseminated testicular cancer. N Engl J Med 1981;305: 727-31.
6. Williams SD, Birch R, Einhorn LH, Irwin L, Greco FA, Loehrer PJ. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. N Engl J Med 1987;316:1435-40.
7. Vogelzang NJ, Bost GJ, Johnson K, Kennedy BJ. Raynaud's phenomenon: A common toxicity after combination chemotherapy for testicular cancer. Ann Intern Med 1981;95: 288-92.
8. Bajorin D, Katz A, Chan E, Geller N, Vogelzang N, Bost GJ. Comparison of criteria for assigning germ cell tumor patients to "good risk" and "poor risk" studies. J Clin Oncol 1988;6:786-92.
9. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. Cancer Chemother Rep 1966;50:163-70.
10. Testis. In: American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven Publishers; 5th ed., 1997. p.225-30.
11. Bost GJ. Germ cell tumors: There is still plenty to learn. J Clin Oncol 1998;16:1244-6.
12. Culine S, Kerbrat P, Kramar A, Théodore C, Chevreau C, Geoffrois L, et al. Refining the optimal chemotherapy regimen for good-risk metastatic nonseminomatous germ-cell tumors: a randomized trial of the Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers (GETUG T93BP). Ann Oncol 2007;18:917-24.
13. Xiao H, Mazumdar M, Bajorin DF, Sarosdy M, Vlamis V, Spicer J, et al. Long-term follow-up of patients with good-risk germ cell tumors treated with etoposide and cisplatin. J Clin Oncol 1997;15: 2553-8.
14. Cora LR, Hanks GE. Complications from large field intermediate dose infradiaphragmatic radiation: An analysis of the patterns of care outcome studies for Hodgkin's Disease and seminoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988;64:29-35.
15. Borke MB, Wilkers GM, Berg D, Bean CK, Ingwersen K. Cancer chemotherapy. A nursing process approach. 1st ed. Boston: Jones&Bartlett Publishers; 1991.