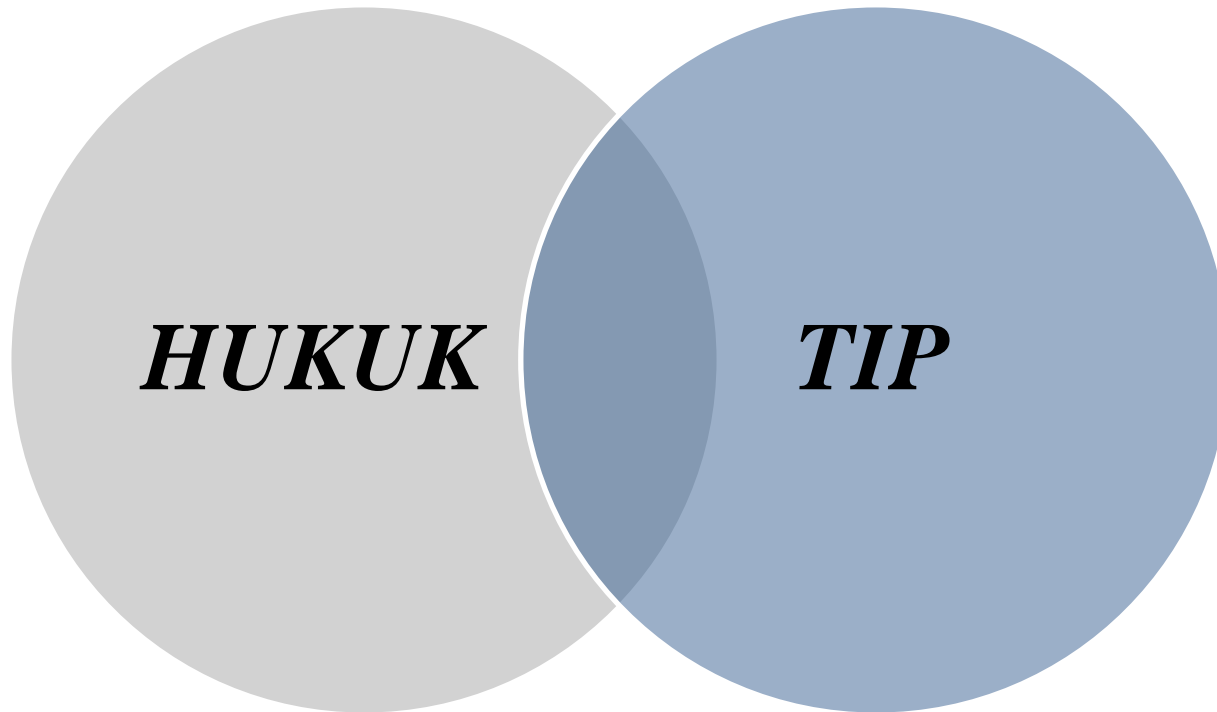


Meme kanserinde kemoterapi ve hormonal tedavi toksisitesi

Dr Dilek Dinçol

02/Nisan/2016



HUKUK

TIP



Adalet ve Düzen Tanrıçası THEMİS

Toksisiteyi Etkileyen Faktörler

- *İlaç*
 - Doz
 - Veriliş şekli
- *Hasta*
 - Yaş
 - Diğer morbiditeler
 - Organ fonksiyonları
 - Hastalık evresi
 - Daha önce verilen KT ve RT
 - İlaç metabolizması farklılıkları
 - Sosyoekonomik koşullar
 - Psikososyal koşullar



Adalet ve Düzen Tanrıçası THEMİS



Primum non nocere

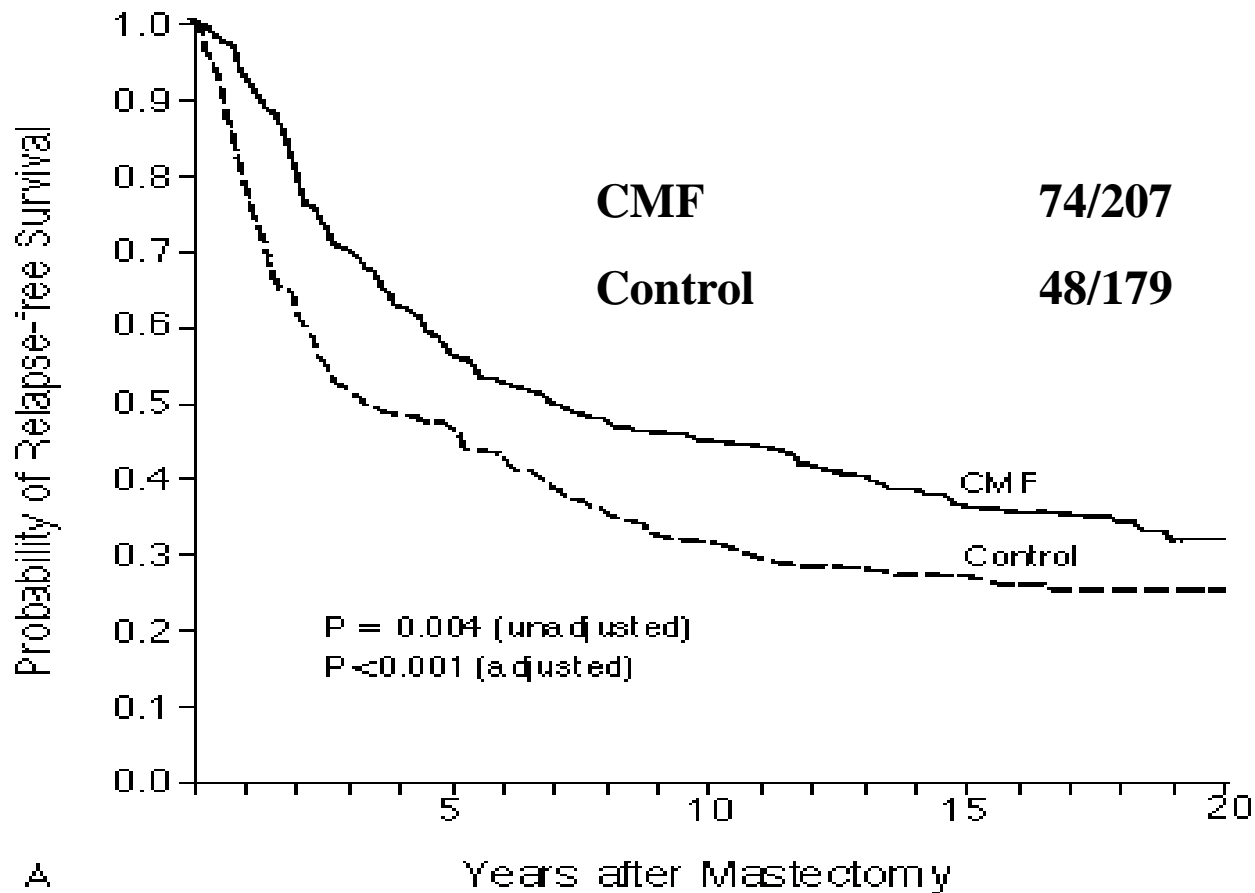
Meme Kanserinde İlaç Tedavisi Endikasyonları

- **Neoadjuvan/Adjuvan Tedavi**
 - **Küratif**
- **Nüks/Metastatik Hastalık**
 - **Çoğunlukla non-küratif**

Adjuvant Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil in Node-Positive Breast Cancer — The Results of 20 Years of Follow-up

Gianni Bonadonna, M.D., Pinuccia Valagussa, B.S., Angela Moliterni, M.D., Milvia Zambetti, M.D., and Cristina Brambilla, M.D.

N Engl J Med 1995; 332:901-906 [April 6, 1995](https://doi.org/10.1056/NEJM199504063321401) DOI: 10.1056/NEJM199504063321401



Meme Kanserinde Sık Kullanılan İlaçlar

- **Kemoterapi**
 - **Doksorubisin; Epirubisin; Peg. Lip. Dokso.**
 - **Siklofosfamid**
 - **Paklitaksel; Doksetaksel**
 - **Metotreksat**
 - **Fluoroprimidinler (FU; Kapesitabin)**
 - **Gemsitabin**
 - **Vinorelbin**
 - **Platinler (Karboplatin; Sisplatin)**
- **Hormonal tedavi**
 - **Tamoksifen**
 - **AI (anastrozol, letrozol, eksamestan)**
 - **LHRHa**
 - **Fulvestran**

Meme Kanserinde Kullanılan Kemoterapi İlaçlarının Toksisitesi

- **Sık görülen ortak yan etkiler**
 - Myelosüpresyon
 - Bulantı-kusma
 - Alopesi ve mukozit
 - Cilt ve tırnak değişiklikleri
 - İnfüzyon reaksiyonları
 - KC enzim yüksekliği
 - Asteni
 - Sekonder amenore ve İnfertilite
 - Kognitif fonksiyonlarda değişiklik
 - İkincil kanserler
- **Selektif toksisite**

Myelosüpresyon

Genellikle reversibldir; ancak uzun süreli yoğun KT'ler ve daha önce uygulanmış olan RT'ye bağlı Kİ rezerv azalmaları nedeniyle kısmen kalıcı etki olabilir

- **Nötropeni**
 - *Febril nötropeni*
- **Trombositopeni**
 - *Kanama*
- **Anemi**
 - *Halsizlik, çarpıntı*

Nötropeni/trombositopeni 10-14 günde en düşük değer
21 günde normale döner

Anemi Üç ay ve uzun süren KT'lerde görülebilir
Gen hafif-orta düzeydedir
Platin grubu ilaçlarla daha sık görülür

Nötropeni

- **5-10 gün içinde gelişir; 21 günde normale döner**
- **Febril nötropenide erken tanı konulup doğru tedavi verilmezse mortalite görülebilir**
- **TAC en sık FN yapan kombinasyondur**
- **Riskin yüksek olduğu durumlarda profilaktik G-CSF kullanılır**

Trombositopeni

- **Meme kanserinde adj. tedavide sık görülmez; metastatik hastalıkta uzun/yoğun KT'lerden sonra, RT almış hastalarda ve/veya kemik/Kİ metastazı olanlarda görülebilir**
- **Genellikle 50-100.000/mm³ arasındadır**
- **Kanama ancak $\leq 10-20.000/\text{mm}^3$ düzeyinde görülebilir**
- **Profilaktik trombosit transfüzyonu 10.000-20.000/mm³ düzeyinde endikedir**

Anemi

- **Adj tedavide görülme olasılığı çok düşüktür**
- **Metastatik hastalıkta hem tedavi (uzun süreli KT +/- RT) hem de hastalığa bağlı sebeplerden görülebilir**
- **Genellikle hafif/orta düzeydedir**
- **Asemptomatik olgularda HB 7-8 gr/dl düzeyinin altında erit. süsp. transfüzyonu yapılabilir**
- **Platin grubunda (özellikle CDDP) nefrotoksisite de anemiyi kolaylaştırır**
- **Profilaktik eritropoetin kullanımı önerilmez**

Bulanti-Kusma

İlaç	Yüksek risk	Orta risk	Düşük risk	Minimal
Sisplatin	+			
A(E)C	+			
Karboplatin		+		
Doxo/Epi		+		
Lip. Doxo			+	
Taksanlar			+	
Kapesitabin			+	
FU			+	
Gemsitabin			+	
Vinkristin				+
Vinorelbin			+	
Mtx (düşük doz)				+

Alopesi ve Mukozit

Cilt ve Tırnak Değişiklikleri

- **Antrasiklinler ve Taksanlar (dozetaksel) total alopesi, hatta kaş-kirpik dökülmesi yapabilirler**
- **Saç dökülmesi ilk kürden 2 hft sonra belirginleşir**
- **KT sona erdikten 4-6 hft sonra saçlar tekrar çıkmaya başlar**
- **CMF, Kapesitabin, Vinorelbin, Gemsitabin, Platinler ile total alopesi pek görülmez**
- **Mukozit : stomatit, diyare, proktitis, lakrimitis şeklinde görülebilir**
- **Antrasiklinler, antimetabolitler (FU, Mtx, kapesitabin), taksanlar (dozetaksel) mukozit yapabilir**
- **FU ve kapesitabine bağlı mukozit bazı hastalarda metabolik/enzimatik farklılıklar nedeniyle çok şiddetli olabilir**
- **Ciltte pimentasyon değ. , tırnaklarda siyah çizgilenme, kırılma, deformite, dökülme**

İnfüzyon Reaksiyonları

- **Ekstravazasyon**

- Antrasiklinler, Vinorelbin, Taksanlar
- Geç farkedilirse derin doku nekrozu yapabilirler ve cerrahi onarım gerekebilir

- **Akut allerjik reaksiyon**

- Taksanlar, Karboplatin, Gemsitabin
- İlk inf sırasında bazen de 2. infüzyonda ortaya çıkabilir
- İlk infüzyonlara yavaş başlamak ve allerjik reaksiyon ortaya çıkarsa (nefes darlığı, çarpıntı, yüzde kızarıklık, hipotansiyon, anjioödem, ürtiker, bel-sırt ağrısı, vb) hemen infüzyon durdurulur ve ek doz antihist./KS yapılır.

Mensturasyon Bozuklukları ve İnfertilite

- **Premenopozal hastalarda sıklıkla 3-4 kürden sonra sekonder amenore görülebilir**
- **>40 yaş grubunda erken menopoz görülebilir**
- **<40 yaş grubunda genellikle KT bittikten 4-12 ay sonra mens. tekrar başlar**
- **KT alan premenopozal hastalarda gebelik önlenmelidir**

İkincil Kanserler

- **Meme kanserli hastalarda hem hastalığa bağlı yatkınlık nedeniyle hem de KT'ye bağlı ikincil kanserler gelişebilir**
- **En sık kontralateral meme Ca görülür**
- **Diğerleri genital organ kanserleri, kolorektal kanser, m.melanoma, tiroid kanserleri**

Selektif Toksisite

- **Antrasiklinler:** İrreversibl kardiyomyopati
- **FU :** İskemik kalp hast.
- **Paklitaksel:** Periferik nörotoksisite
- **FU:** Santral nörotoksisite
- **Vinka alkaloidleri:** Nörotoksisite
- **Platinum :** Nefrotoksisite
- **Gemsitabin:** Proteinüri, hematüri, böb. yetm
- **Kapesitabin :** El-ayak send
- **Gemsitabin:** Nadiren ARDS (eş zamanlı RT olasılığı artırır)



Kardiyovasküler Toksisite

- **Antrasiklinlerle kalıcı kardiyomyopati ortaya çıkabilir**
- **FU, Kapesitabin ve Vinka alkaloidleri ile vasospazm ve iskemi görülebilir**
- **Sisplatin HT ve vasküler olayları tetikleyebilir**
- **Siklofosamid özellikle yüksek dozlarda kapiller endotelial hasar yapabilir**
- **Etoposid hipotansiyon ve vasospazm ile iskemik olayları tetikleyebilir**
- **Paklitaksel hipotansiyon ve ender olarak EKG'de ileti bozuklukları yapabilir**
- **Dosetaksel sol vent. fonk bozukluğu yapabilir**

Mikrotübül İnhibitörleri ve Nörotoksisite

- **Vinka alkaloidleri: Vinkristin, Vinorelbin**
- **Taksanlar (Paklitaksel ile daha sık)**
- **Non-taksan mikrotübül inhibitörleri: Eribülin, İxabepilone**

- **Periferik nöropati**
 - **Eldiven-çorap tarzı parestezi**
 - **Perioral parestezi**
 - **Motor disfonk (nadir)**
 - **Paklitaksel haftalık uygulamada daha sık**
 - **Gen. reversibl ama geç iyileşir**
- **Konstipasyon, karın ağrısı (vinka alkaloidleri, eribülin)**
- **Ortostatik hipotansiyon (taksan ile daha sık)**
- **Oftalmik nöropati (taksan): şimşek çakması**
- **Konfüzyon-ensefalopati (taksan): ender, reversibl**

FLUOROPİRİMİDİNLER ile Nörotoksisite

- **İnsidans % 5**
- **Akut-subakut gelişir**
 - **Serebellar toksisite: ataksi, nistagmus, dismetri,disartri**
 - **Okulomotor felç**
 - **Konfüzyon**
 - **Periferik nöropati**

Tamoksifen Yan Etkileri

- **Sıcak basması, gece terlemesi**
- **Halsizlik**
- **Bazı hastalarda h. bulantı**
- **Transaminaz yüksekliği**
- **Nadiren myelosüpresyon (trombositopeni, nütropeni)**
- **Tromboembolik olaylara yatkınlık**
- **Katarakt gelişiminde hızlanma**
- **Retinopati (retinal ven trombozu)**
- **Korneal değ., renk algısında bozukluk**

Tamoksifen

- **Premenopozal hasta**

- Amenore (seyrek)
- Over kisti
- Osteoporoz hızlanması

- **Postmenopozal hasta**

- Vajinal kanama
- Endometriyal kalınlaşma
- End Ca, nadiren fibroid-sarkom
- Osteoporoz yavaşlaması
- Kolesterol düzeylerinde düzelme

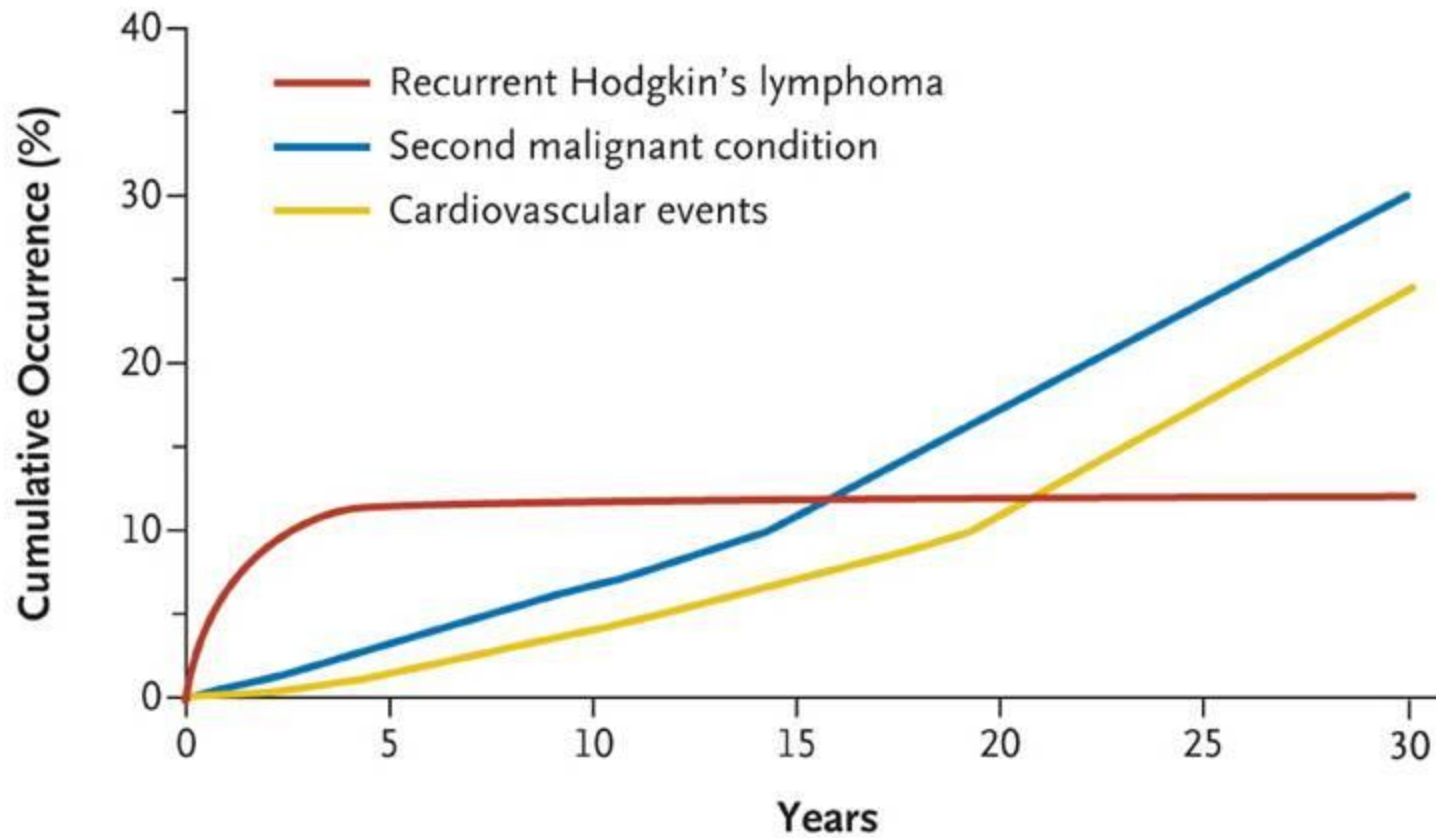
Aromataz İnhibitörlerinin Yan Etkileri

- **Asteni**
- **Ateş basması**
- **Artralji/Myalji**
- **Artroz**
- **Osteoporoz/kırık**
- **Uykusuzluk, depresyon**
- **Transaminaz yükselmesi**
- **Saç dökülmesi**

- **Hiperkolesteremi**
- **Hipertansiyon**
- **KV olaylarda artış?**
- **Kilo artışı**
- **Vulvovajinit**
- **Bulantı, diyare**
- **Farenjit**
- **Baş ağrısı**

Fulvestran Yan Etkileri

- **Enj. yerinde ağrı, sertlik**
- **Asteni**
- **Baş ağrısı**
- **Kemik ağrısı**
- **Anoreksi**
- **Bulantı, diyare**
- **Farenjit**



Geç Dönem Kardiyovasküler Etki

- **KV olaylardan ölümlerde fark 7 yıldan sonra ortaya çıkar**
- **KT alan hastalarda belirgin (HR 1.8)**

Epidemiology 2016 Jan;27(1):6-13.

Cardiovascular Disease Mortality Among Breast Cancer Survivors.

Bradshaw PT, et al

primum non nocere

teşekkür ederim

ABRAXANE

(albümine bağlı paklitaksel)

- Myelosüpresyon
- Sensöriyal nöropati
- Alopesi
- Halsizlik
- Myalji/artralji
- AST, AP yükselmesi
- Diyare
- EKG değ.
- Pnömonitis

HALAVEN

(Eribulin Mesilat)

- **Nötropeni/FN**
- **Periferik nöropati**
- **Asteni**
- **Alopesi**
- **Bulantı**
- **Kabızlık, karın ağrısı**
- **Anemi**
- **QT uzaması**

İXEMPRA

(ixabepilone)

- **Hipersensitivite**
- **Myelosüpresyon**
- **Periferik nöropati**
- **Alopesi**
- **Bulanti-kusma**
- **Stomatit/mukozit**
- **Artralji/myalji**
- **Kabızlık**
- **Tırnak değ.**

DOXİL

(lipozomal doxorubisin)

- Myelosüpresyon
- Kardiyomyopati
- İnf. Reaksiyonları
- El-ayak sendromu
- Bulantı-kusma
- Stomatit
- Alopesi

KADCYLA

(ado-trastuzumab emtansine)

- **İnfüzyon reaksiyonu**
- **Myelosüpresyon (trombositopeni – kanama)**
- **Periferik nöropati**
- **Myalji**
- **Bulantı-kusma**
- **Hepatotoksisite**
- **Sol vent disfonk**
- **Pnömonitis**

