

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

**METASTATİK MEME KANSERLİ HASTALARDA
KAPESİTABİN (XELODA®) TEDAVİSİNİN
ETKİ VE YAN ETKİLER AÇISINDAN
DEĞERLENDİRİLMESİ
(RETROSPEKTİF ÇALIŞMA)**

Dr. Mevlüt KURT

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2006

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

**METASTATİK MEME KANSERLİ HASTALARDA
KAPESİTABİN (XELODA®) TEDAVİSİNİN
ETKİ VE YAN ETKİLER AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ
(RETROSPEKTİF ÇALIŞMA)**

Dr. Mevlüt KURT

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Nilüfer GÜLER**

**ANKARA
2006**

ÖZET

Kurt, M., Metastatik Meme Kanserli Hastalarda Kapesitabin (Xeloda®) Tedavisinin Etki ve Yan Etkiler Açısından Değerlendirilmesi (Retrospektif Çalışma). Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Ankara, 2006. Çalışmamızın amacı metastatik meme kanserinde kapesitabin tedavisinin etkinlik ve toksisite açısından değerlendirilmesidir. Aralık 2001 ile Aralık 2005 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Polikliniği'nde metastatik meme kanseri tanısıyla kapesitabin tedavisi uygulanan hastaların kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Yüzon hastanın kayıtları incelendi ve verileri yeterli olan 103 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 100 tanesi kadın, 3 tanesi erkekti. Ortalama tanı yaşı 46.7 ± 10.6 yıl (20-75 arası) idi. Hastaların % 91.3' ü daha önce antrasiklin ve taksan kullanmıştı. Dominant metastaz bölgesi incelendiğinde %68'inde viseral, %17.5' inde yumuşak doku, %12.6'sında kemik dominant olarak bulundu. Kapesitabin $2500\text{mg}/\text{m}^2/\text{gün}$ dozunda, 14 gün boyunca, 3 haftada bir ortanca 3. basamakta (1.- 9. basamak arası), ortanca 6 kür (1-24 kür arası) kullanılmıştı. Tüm yanıt oranı %50 (tam yanıt oranı %4 + kısmi yanıt oranı %46), progresif hastalık oranı % 24, stabil hastalık oranı % 29 olarak bulundu. Yan etkiler nedeniyle 30 hastada (% 29) ilaç dozunda azaltma yapılırken, 4 hastada (%3.8) tedavi kesilmişti. Hastaların % 56'sında el ayak sendromu (EAS) gelişmişti ve % 41' inde grade 3-4 idi. Yüzde 25 hastada cilt bulguları, %21' inde ishal, % 19' unda bulantı, % 18' inde iştahsızlık, % 16' sında kusma, % 15' inde stomatit, % 14' ünde konjunktivit, % 12' sinde kabızlık, % 3' ünde epigastrik bölgede ağrı, % 3 'ünde lökopeni izlendi. Ortanca sağkalım süresi 11.2 ay (2.0-40.4 ay arası), ortanca remisyona kadar geçen süre 2.5 ay (1.2-15.3 ay arası), yanıt veren hastalarda ortanca yanıt süresi 6.1 ay (1.4-20.9 ay arası), ortanca progresyona kadar geçen süre ise 5.9 ay (1.2-28.1 ay arası) olarak bulundu. Kapesitabin metastatik meme kanseri tedavisinde etkili, yan etkiler açısından tolere edilebilir ve uzun süreli kullanıma uygun bir ajandır.

Anahtar Kelimeler: Metastatik meme kanseri, kapesitabin, kemoterapi

ABSTRACT

Kurt, M., Evaluation of the Effects and adverse effects of Capecitabine (Xeloda®) treatment in metastatic breast cancer patients (A retrospective study). Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine Thesis. Ankara, 2006. The aim of this study was to evaluate the efficacy and toxicity of capecitabine therapy in metastatic breast cancer. The records of all patients with metastatic breast cancer who had admitted to the Medical Oncology outpatient clinic at Hacettepe University Faculty of Medicine between December 2001 and December 2005 and who had received capecitabine therapy were evaluated retrospectively. The records of 110 patients were examined, 103 of which contained sufficient data for final analysis. One hundred patients were women, while 3 were men. The average age of diagnosis was 46.7 ± 10.6 years (range 20-75) and 91.3% of the patients had previously treated with anthracycline and taxane. With regards to the sites of metastases, dominance was visceral in 68%, followed by 17.5% in soft tissue and 12.6% in bone. Capecitabine was used at a dose of $2500\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ for 14 days at 3 weeks intervals, for a median of 6 cycles (range 1-24 cycles) mainly as 3. line therapy (range 1.-9. line). Overall response rate was 50% (complete response rate of 4% + partial response rate of 46%), while the rates of progressive and stable disease were 24% and 29%, respectively. While thirty patients (29%) required dose reduction due to adverse effects, treatment was discontinued in 4 patients (3.8%). Hand-foot syndrome (HFS) developed in 56% of patients. Forty-one percent of the patients developed grade3-4 disease. Skin findings occurred in 25%, diarrhea in 21%, nausea in 19%, loss of appetite in 18%, vomiting in 16%, stomatitis in 15%, conjunctivitis in 14%, constipation n 12%, epigastric pain in 3%, and leukopenia in another 3% of the patients. The median survival period was 11.2 months (range 2.0-40.4 months), and the median period to remission was 2.5 months (range 1.2-15.3 months). In patients who responded to treatment, the median period of response was 6.1 months (range 1.4-20.9 months), while the median period to progression was 5.9 months (range 1.28-28.1 months). Capecitabine is effective and safe drug in the treatment of metastatic breast cancer, and it is relatively well tolerated and is suitable for long-term use.

Key words: Metastatic breast cancer, capecitabine, chemotherapy

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Metastatik Meme Kanseri Tedavi	3
2.2. Kapesitabin	8
2.3. Metastatik Meme Kanseri Kapesitabin ile ilgili Klinik Çalışmalar	10
2.4. Kapesitabin tedavisinde görülen Yan Etkiler	15
2.5. Cerrahi Tedavi	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM	16
3.1. Hasta Grubu	16
3.2. Demografik ve Klinikopatolojik Özellikler	16
3.3. Sonuçların Değerlendirilmesi	16
3.4. Yan etkilerin değerlendirilmesi	17
3.5. İstatistiksel Analizler	18
4. BULGULAR	19
4.1. Demografik ve Klinikopatolojik Özellikler	19
4.2. Kapesitabin tedavisinin etkinliği	21
4.3. Kapesitabin tedavisi sonrası görülen yan etkiler	22
4.4. Sağkalım Analizleri	23
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	34
KAYNAKLAR	35
EKLER	
EK 1: Çalışma formu	
EK 2: Meme Kanseri TNM Klasifikasyonu	

SİMGELER ve KISALTMALAR

AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
AI	Aromataz inhibitörleri
CE	Karboksilesteraz
CMF	Siklofosfamid, Metotreksat, Fluorourasil
CR	Tam yanıt: Hastanın tüm klinik ve radyolojik bulgularının 4 hafta ara ile yapılan iki gözlemde kaybolması
CyD	Sitidin deaminaz
5'-DFCR	5'-deoksi-5-fluorositidin
5'-DFUR	5'-deoksi-5-fluoroüridin
DPD	Dihidropirimidin dehidrojenaz
EAS	El ayak sendromu
FdUMP	Fluorodeoksiüridin monofosfata
FU	Fluorourasil
GS	Genel Sağlıkım: Kapesitabin başlangıcı ile son kontrol tarihine veya ölüme kadar olan süre
HS	Hastaliksız sağlıkım
HT	Hormonal tedavi
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
KT	Kemoterapi
MMK	Metastatik Meme Kanseri
MA	Megestrol Asetat
NCIC	<i>National Cancer Institute of Canada</i> (Kanada Ulusal Kanser Enstitüsü)
NSS	Nüks sonrası sağlıkım
ORR	<i>Overall Response Rate</i> (Tüm yanıt oranı) = CR+PR
ÖR	Östrojen reseptörü
PD	Progresif hastalık: İki dikey çap ölçümünün toplamında %25 den fazla artma veya yeni lezyonların oluşması,
PR	Progesteron reseptörü
PR	Kısmi yanıt: İki dikey çap ölçümünün toplamında, 4 hafta ara ile yapılan iki gözlemde %50 veya daha fazla azalma varsa,
PS	Progresyonsuz sağlıkım: Kapesitabin başlanmasından progresyona kadar olan süre olarak tanımlandı.
SD	Stabil hastalık: İki dikey çap ölçümünün toplamında, 4 hafta ara ile yapılan iki gözlemde %50'den az azalma ve %25'den az artma görülmesi,
TF	Timidin fosforilaz
TNM	Tümör, Nod, Metastaz
SPSS	Statistical Package for Social Sciences

ŞEKİLLER

2.1. Metastatik meme kanserinde tedavi algoritması	5
2.2. Kapesitabin'in enzimatik aktivasyonu	8
4.3.1. Kapesitabin tedavisine bağlı yan etkiler	23
4.4.1a. Kapesitabin tedavisi sonrası GS eğrisi	24
4.4.1b. Kapesitabin tedavisi sonrası PS eğrisi	24
4.4.2. Kapesitabin doz modifikasyonuna göre yapılan PS grafiği	25
4.4.3. Progesteron reseptörü durumuna göre PS eğrisi	26
4.4.4. Dominant metastaz bölgelerine göre sağkalım grafiği	27
4.4.5. Metastaz bölgelerinin sayısına göre GS grafiği	28
4.4.6. Kapesitabinin kullanıldığı basamağa göre PS grafiği	29

TABLULAR

2.1.1. MMK'de optimal tedavi seçimi için kriterler	4
2.1.2. MMK'de sistemik tedavi seçim kriterleri	4
2.1.3. MMK'de tek ajan kemoterapiler ile elde edilen yanıt oranları	4
2.1.4. Metastatik meme kanseri tedavisinde kullanılan hormonal ajanlar	6
2.3.1. MMK'de tek ajan kapesitabin kullanımı	14
2.3.2. MMK'de birinci basamakta kapesitabinin kombine kullanımı	14
2.4.1. Kapesitabin tedavisi sonrasında görülen grade 3 veya 4 yan etkiler	15
3.4.1. Kapesitabin monoterapisi doz modifikasyon şeması	17
3.4.2. Kapesitabin ile ilgili yan etkilerin dereceleri ile ilgili bazı örnekler	17
4.1.1. Kapesitabin tedavisi öncesi olguların ve tümörlerinin özellikleri	20
4.1.2. Kapesitabin tedavisi öncesi uygulanan tedaviler ($n=103$)	21
4.2.1. Kapesitabin tedavisinin etkinliğinin değerlendirmesi	22
4.4.1. Kapesitabin dozunun modifikasyonuna göre sağkalım tablosu	25
4.4.2. Hormon reseptörü ve cerbB2 durumuna göre sağkalım tablosu	26
4.4.3. Dominant metastaz bölgelerine göre sağkalım tablosu	27
4.4.4. Metastaz bölgelerinin sayısına göre sağkalım tablosu	28
4.4.5. Kapesitabinin kullanıldığı basamağa göre sağkalım tablosu	29

1. GİRİŞ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanserdir. Tüm kadınların %8-11'inde yaşamlarının herhangi bir döneminde meme kanseri gelişme riski vardır.¹⁻³ Meme kanserli hastaların %5-15'inde tanı anında metastatik hastalık görülür.⁴ Tanı anında aksiller lenf nodu negatif olanların %24-30'unda; pozitif olanların ise %50-60'ında nüks gelişir.⁵ Nükslere, tanı sırasında var olduğu kabul edilen mikrometastazların neden olduğu düşünülmektedir. Nükslerin çoğu tanıdan sonraki iki yıl içinde gelişmektedir.⁶⁻⁸

Nüks hastalıkta sağkalım süresi temel olarak metastazın yaygınlığı ve lokalizasyonu ile ilgilidir.^{9,10} Uzun dönem yaşayan hastalar genellikle genç ve çok iyi performans durumuna sahiptir.^{11,12} Bazı hastalar tek bir anatomik bölgeye sınırlı metastazla yıllarca yaşarken, bazılarında hastalık hızla birkaç organa yayılıp kısa süre içinde ölüme neden olabilmektedir.¹³ Viseral metastazlar daha kısa, kemik ve yumuşak doku metastazları daha uzun sağkalımla seyreder.¹⁴⁻¹⁷ Nüks sonrası ortalama yaşam süresi 18-30 ay arasında değişmektedir.¹⁸ Her geçen gün yeni ajanların kullanıma girmesiyle bu sürenin uzadığı görülmektedir.¹⁹ Antrasiklinler veya taksanlar tek ajan olarak kullanıldıklarında, cevap oranı % 20-40, kombinasyon tedavisi ile %70-80 arasındadır. Bu yüksek etkinliğe rağmen metastatik meme kanserinde (MMK) genellikle progresyon kaçınılmazdır. Bu aşamada iyileşme pek mümkün değildir. Tedavinin amaçları da yaşam süresini uzatmak, semptomları gidermek, toksisiteyi en az seviyede tutarak yaşam kalitesini iyileştirmek ve progresyonu geciktirmektir.²⁰ MMK'de antrasiklin ve taksan sonrası tedavide kullanılan ajanlar arasında; UFT, lipozomal doksorubisin, vinorelbin, mitomisin-C, gemitabin, sisplatin ve bu ajanlarla oluşturulan kombinasyon rejimleri vardır.^{21,22}

Kapesitabin bir oral fluoropirimidin olup selektif olarak tümör dokusunda fluorourasil (FU) oluşturmak üzere geliştirilmiştir. Lokal ileri ya da MMK olan hastalarda antrasiklin içeren kemoterapi rejiminin başarısız olmasından sonra taksanlarla kombine ya da antrasiklin ve taksan tedavisi sonrası monoterapi olarak kullanılabilen etkili ve güvenli bir ilaçtır. Bu çalışmada MMK nedeniyle kapesitabin (Xeloda®) tedavisi uygulanan hastaların retrospektif olarak değerlendirmesi yapılmış ve ilacın etkinlik ve toksisitelerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Meme kanseri kadınlarda, deriden sonra en sık görülen kanser olup, akciğer kanserinden sonra kansere bağlı ölümlerin ikinci nedenidir. Her 8 veya 9 kadından birinde, yaşamları boyunca meme kanseri oluşmaktadır. Hastalığın insidansı, beyazlarda ve gelişmiş ülkelerde daha fazladır.

Meme kanserli hastaların %5-15'inde tanı anında metastatik hastalık görülür.⁴ Nükslere, tanı sırasında var olduğu kabul edilen mikrometastazların neden olduğu düşünülmektedir. Nükslerin çoğu tanıdan sonraki iki yıl içinde gelişmektedir.⁶⁻⁸ Hastalısız sağkalım (HS) süresi, nüks sonrası durumu belirleyecek en önemli faktörlerden biridir. Ancak bazı primer prognostik faktörlerin durumu da nüks sonrası sağkalımı (NSS) etkileyebilir (Tablo 2.1.1).^{10,23} Tanı anında aksiller lenf nodu tutulumu ve tutulan lenf nodu sayısının fazla olması daha agresif bir tümör göstergesi olup, daha kötü bir seyir ile ilişkili olabilir. Bazı çalışmalar bu hipotezi destekler yöndedir^{16,24,25}, bazıları ise aksiller lenf nodu durumu ile NSS arasında anlamlı bir ilişki bulamamıştır.^{15,26,27} Tümör çapı özellikle lokal nüks riskini belirleyen önemli bir prognostik faktör olmasına karşın NSS üzerine etkisi yoktur.^{15,24,27} Tümörün histopatolojik grade'i de tümörün agresifliğini belirleyen önemli bir faktördür ve yapılan bazı çalışmalarda relaps sonrası sağkalım üzerine prognostik etkisinin olduğu gösterilmiştir.^{23,28,29} Ayrıca son yıllarda geleneksel risk faktörlerinin dışında primer tümöre ait bazı moleküler parametrelerin de NSS'ye etkisi araştırılmıştır. Chang ve ark yaptığı bir çalışmada; ileri yaş, viseral hastalık ve kısa HS süresinin yanısıra primer tümöre ait PR negatifliği, yüksek S-faz fraksiyonu, düşük bcl-2 ekspresyonu olumsuz prognostik faktörler olarak belirlenmiştir.¹⁵ Hastanın yaşı, menopozal durumu gibi demografik özelliklerin NSS üzerine etkisi gösterilememiştir.^{16,24-26,30} Ayrıca hastanın performans statüsü, sahip olduğu diğer komorbid hastalıkları da hastalığın seyrini etkileyebilir (Tablo 2.1.1).³¹

İyi diferansiye meme kanserlerinin [Östrojen reseptörü (ÖR) / Östrojen reseptörü (PR) pozitif, grade I-II ve düşük S-faz fraksiyonu] viseral metastaz yerine kemik metastazı yapmaya meyilli oldukları daha önce bir çok çalışmada gösterilmiştir.^{28,29,32} Hormon reseptör pozitifliğinin metastaz bölgesini öngörmeye rolü olduğu gibi NSS açısından bağımsız bir prognostik faktör olduğu ve hormon reseptör pozitifliğinin yaygınlığı ve şiddetinin de hormonal tedavi (HT) kullanımına

yanıt açısından prediktif değer taşıdığı bilinmektedir.^{15,24,27,30} Tanı anında tümörün ÖR pozitif olması, daha uzun NSS ile ilişkilidir. Ayrıca ÖR ve PR durumu tümörün davranışının indirekt belirteçleri olabilir. ÖR ve PR'nin tümörün grade'i ile bağımsız olarak korelasyon gösterdiğini vurgulayan çalışmalar vardır.³³ Yani daha iyi diferansiye tümörler, daha fazla reseptör pozitifdir. Yapılan çalışmalarda genellikle primer tümörün reseptör durumu ile metastazlarının reseptör durumu arasında genel olarak bir konkordans bulunmaktadır.³⁴⁻³⁶ Diskordans olduğunda, bunun nedeninin reseptör pozitif tümörün metastaz sırasında reseptör pozitifliğini kaybetmesi olduğu bildirilmektedir.^{34,37} Bu durum da metastaz sürecinde hücrelerde bir klonal seleksiyon olduğu hipotezini desteklemektedir.^{32,34}

İlk metastaz bölgesinin de prognostik anlamı büyüktür. Yumuşak doku metastazlarının daha iyi prognoza sahip olmaları genel olarak erken saptanıp daha iyi tedavi edilmelerine veya bu nükslerin daha az agresif seyretmesine bağlanmıştır. Yapılan çalışmalarda, ilk metastaz bölgesi viseral, özellikle karaciğer ve beyin metastazı olanların sağkalımı kısa; kemik metastazı olanların daha uzun bulunmuştur.^{14,23,26,28,29,38} Bunda ise viseral metastazların etkilenen organlarda hızla fonksiyon kaybına yol açmaları neden olarak gösterilmektedir.^{28,39} O halde her hasta için, tedavinin getireceği toksisite dikkate alınarak, bireysel tedavi hedefleri geliştirilmelidir.

2.1. Metastatik Meme Kanserinde Tedavi

MMK için günümüzde standart tedavi yoktur.⁴⁰ Genel olarak MMK'de tedavi, sistemik tedaviler ve seçilmiş hastalarda lokal tedavilerden oluşur. (Tablo 2.1.1, 2.1.2 ve 2.1.3) Yapılan klinik çalışmalarda, MMK'de endokrin tedavinin, kemoterapinin ve biyolojik tedavilerin rolleri sürekli olarak araştırılmaktadır. Tedavi seçimi, birçok faktöre bağlıdır (Şekil 2.1). Hastanın özellikleri (örneğin; yaş, menopoz durumu, performans durumu ve komorbiditeleri), tümörün özellikleri (ÖR, PR ve c-erb B2 durumları), teşhisten veya diğer tedaviden itibaren geçen hastalısız yaşam süresi gibi önceki tedavilere yanıtları düşünölmelidir. Ayrıca metastatik hastalığın bölgesi ve yaygınlığı da tedavi tercihlerini etkileyebilmektedir. Hastalar, vital organ yetmezliğine neden olabilecek progresyon hızının derecesine göre düşük ve yüksek riskli olmak üzere iki gruba ayrılır.

Tablo 2.1.1. MMK'de optimal tedavi seçimi için kriterler

Klinik	Biyolojik
Hastalık bölgesi Yüksek riskli lezyonlar Hastalığın yaygınlığı Organ fonksiyonu Hastaliksız sağkalım süresi Önceki tedaviler Hasta tercihi Komorbidite	ER durumu PR durumu HER-2 amplifikasyon/overekspresyonu Dolaşan tümör hücreleri P53 (?) EGFR (?) PI3K/AKT/PTEN (?) SNPs
Primer meme kanserinde	
Prognostik Faktörler	Prediktif Faktörler
Yaş Tutulan aksiller lenf nodu sayısı Tümör boyutu Histolojik tümör tipi Histolojik ve nükleer grade ÖR ve PR	ÖR ve PR Her-2/neu (c-erb B2)

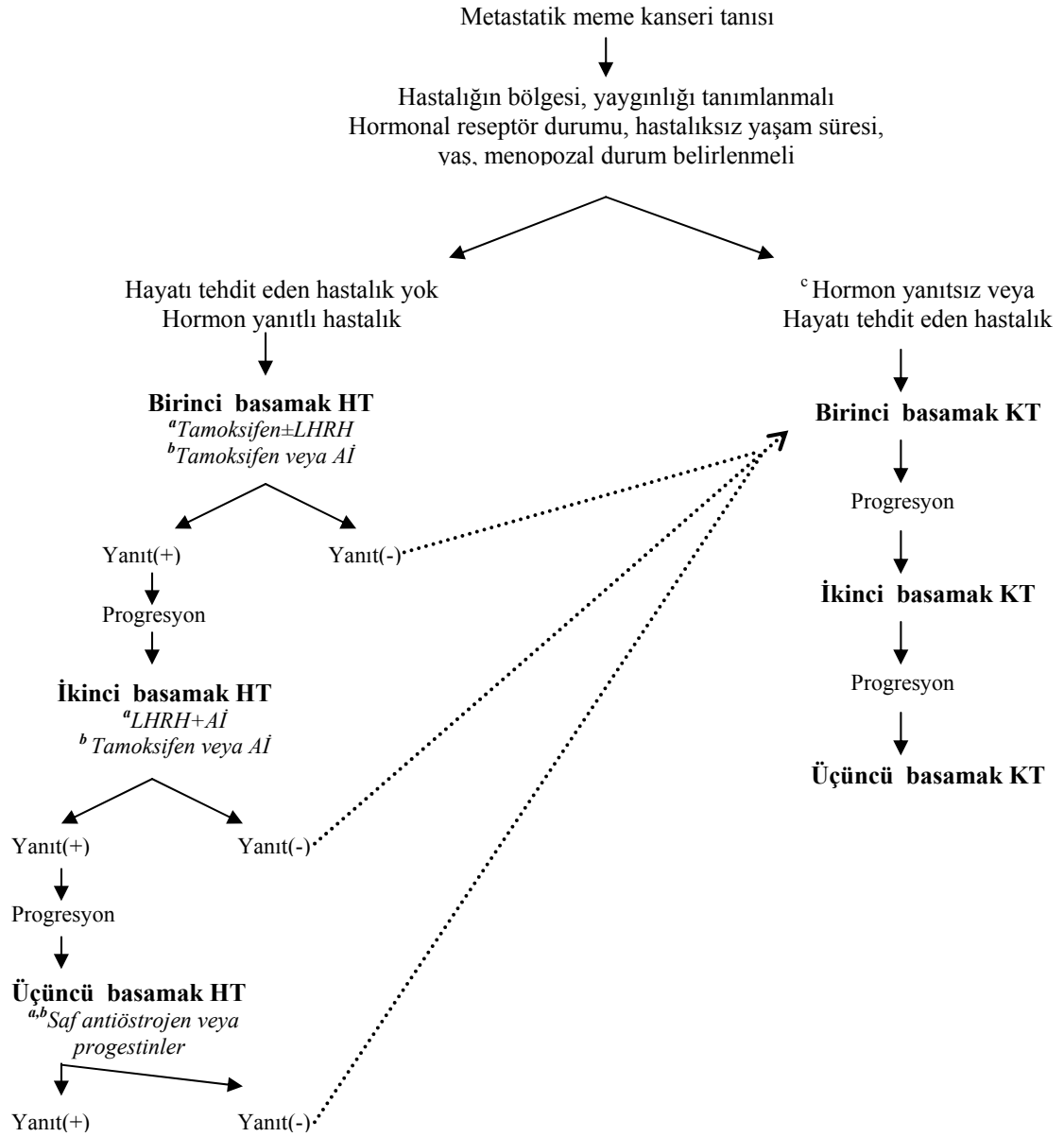
Tablo 2.1.2. MMK'de sistemik tedavi seçim kriterleri

ÖR ve/veya PR (+) Uzun HS süresi Kemik / Yumuşak doku metastazı Asemptomatik viseral hastalık Önceki HT'ye yanıt	Hormonal tedavileri	Aromataz inhibitörleri (anastrozol*, letrozol*) Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri Selektif Östrojen Reseptör Downregülatörleri (Fulvestrant) LHRH agonistleri Over ablasyonu (cerrahi ofektomi, radyoterapi) Progesterinler Diğerleri: Androjenler, antiprogestinler, antiandrojenler, östrojenler, glukokortikoidler, somatostatinler
ÖR ve PR (-) Kısa HS süresi Hızlı seyirli hastalık Semptomatik viseral hastalık HT'ye yanıtızlık	Kemoterapiler	Antrasiklinler (doksorubisin*, epirubisin*) Taksanlar (dosetaksel*, paklitaksel*) Fluoropirimidinler (UFT, kapesitabin*) c-erb B2 inhibitörü (trastuzumab*) Gemsitabin Vinka alkaloidleri (vinorelbin) Mitomisin

Tablo 2.1.3. MMK'de tek ajan kemoterapiler ile elde edilen yanıt oranları³²

Kemoterapiler	Yanıt oranları (%)		
	Birinci basamak	İkinci basamak	Anrasiklin ve taksan sonrası
Doksorubisin (lipozomal formu dahil)	40-50	32-36	-
Epirubisin	52-68	25-35	-
Paklitaksel	29-63	19-57	-
Dosetaksel	47-65	39-58	17
Gemsitabin	23-37	13-41	22
Vinorelbin	40-44	17-36	25

Şekil 2.1. Metastatik meme kanserinde tedavi algoritması⁴¹



^a premenopozal hastalarda,

^b postmenopozal hastalarda,

^c c-erb B2(+) hastalıkta tek başına veya kemoterapiye ek olarak trastuzumab kullanılabilir.

Uzun HS süresine, yumuşak doku ve kemiklere lokalize sınırlı metastatik hastalığa sahip hastalar genellikle düşük riskli gruptadırlar. Bazı asemptomatik, sınırlı viseral metastazı olan hastalar da bu gruba girebilir. Çoğunlukla hastalar yaşlı, postmenopozal ve tümörleri hormon reseptörü pozitifdir. Kemik ağrısı dışında hastalığa bağlı semptomlar minimaldir. Bu özellikteki hastalar HT için uygundurlar. HT yalnızca tümör dokusunda ÖR ve/veya PR pozitif olan hastalarda kullanılabilir (Bkz. Tablo 2.1.2). Meme kanserinde HT kullanılmasındaki amaç, östrojenin yapımının veya fonksiyonunun engellenmesidir. HT hücre ölümüne neden olmaz, hücre çoğalmasını engeller. Aşağıdaki şekilde sınıflandırılır:

1. Ablatif tedaviler (cerrahi veya radyoterapiyle)

Ooferektomi, adrenalektomi, hipofizektomi

2. Additif tedaviler

Östrojenler, progesterinler, androjenler, glukokortikoidler

3. Kompetitif tedaviler

Antiöstrojenler, antiprogestinler, antiandrojenler

4. İnhibitif tedaviler

LHRH analogları, aromataz inhibitörleri

Günümüzde ablatif ve additif tedaviler nadiren uygulanmaktadır. Adrenalektomi ve hipofizektomi kullanılmamaktadır. Kompetitif tedavilerden antiöstrojenler ve inhibitif tedaviler sıklıkla kullanılmaktadır. Menopozal duruma göre MMK'de kullanılan HT'ler Tablo 2.1.4'de özetlenmiştir.

Tablo 2.1.4. Metastatik meme kanseri tedavisinde kullanılan hormonal ajanlar

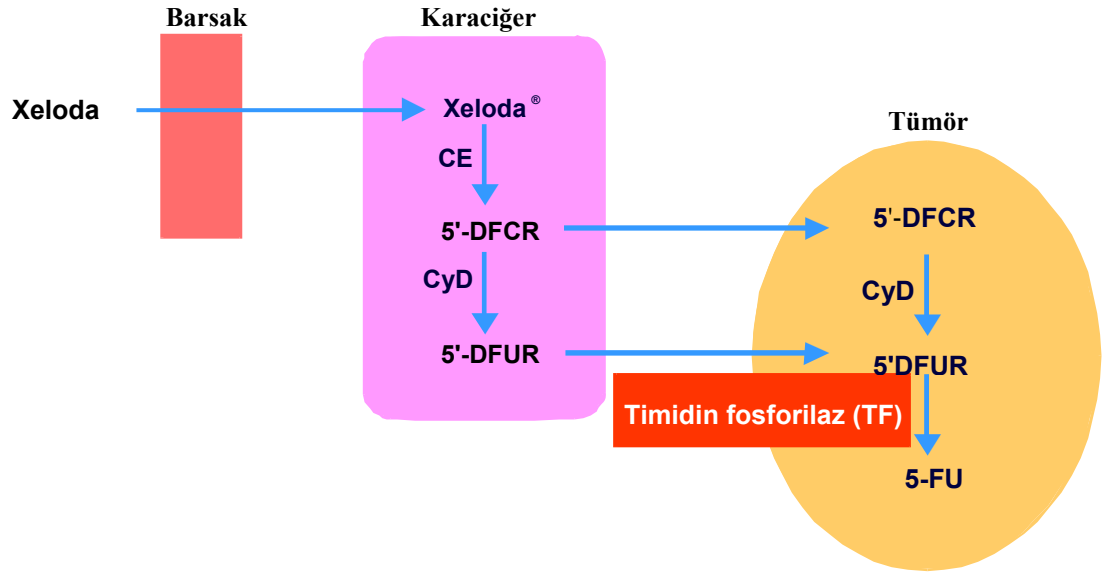
Grup	İlaç adı	Doz	FDA onayı
Antiöstrojen	Tamoksifen	20 mg/gün	Evet
Saf antiöstrojenler	Toremifen	60 mg/gün	Evet,postmenopozal
	Fulvestran (faslodeks)	250 mg/ayda bir IM	Evet,postmenopozal
Progesteronlar	Megestrol asetat	160 mg/gün	Evet
	Medroksiprogesteron asetat	1000 mg/gün	-
Aromataz İnh. (Aİ)	Anastrozol	1 mg/gün	Evet, postmenopozal
	Letrozol	2,5 mg/gün	Evet, postmenopozal
	Formestan	250-500 mg/hafta, I.M	-
	Eksemestan	25 mg/gün	Evet,postmenopozal
LHRH analogu	Goserelin	3,6 mg /ay s.c.	Evet, pre ve perimenopozal

Yaygın hastalığı olan semptomatik ve agresif viseral metastazı olan hastalar yüksek risklidir. Bu hastalarda HS süresi genellikle kısadır ve hormon reseptörü negatiftir. Bu hastalarda seçilecek tedavi kemoterapi olmalıdır. Antrasiklinler veya taksanlar tek ajan olarak kullanıldıklarında, cevap oranı % 20-40, kombinasyon tedavisi ile %70-80 arasındadır. Bu yüksek etkinliğe rağmen MMK'de genellikle progresyon kaçınılmazdır. Bu aşamada UFT, lipozomal doksorubisin, vinorelbin, mitomisin-C, gemitabin, sisplatin, kapesitabin ve bu ajanlarla oluşturulan kombinasyon rejimleri vardır^{21,22} (Bkz. Tablo 2.1.3). Meningeal karsinomatozis, yaygın karaciğer metastazları, lenfanjitik akciğer metastazları ve beyin metastazları hemen her zaman agresif seyreder ve hormonal tedaviye yanıtıdır.⁴²

Hastaların küçük bir kısmında (%1-3) kür sağlanabilir veya uzun süreli tam remisyona elde edilebilir. Bu gruptakiler; evre IV ama hastalık bulgusu olmayan veya sınırlı hastalığa sahip olan ve kombine kemoterapi sonrasında tam remisyona elde edilen hastalardır. MMK'de kullanılan ideal sitotoksik ajanın makul bir yanıtının olması, iyi tolere edilebilir olması ve rahatlıkla poliklinik şartlarında uygulanabilir olması gerekmektedir.

2.2. Kapesitabin

Kapesitabin bir oral fluoropirimidin olup selektif olarak tümör dokusunda FU oluşturmak üzere geliştirilmiştir (Şekil 2.2). Suda yüksek oranda çözünürlüğe sahiptir. Gastrointestinal emilimini takiben, karaciğer karboksilesteraz (CE)



Şekil 2.2. Kapesitabin'in enzimatik aktivasyonu

tarafından 5'-deoksi-5-fluorositidine (5'-DFCR) dönüştürülür. Ardından sitidin deaminaz (CyD) tarafından 5'-deoksi-5-fluoroüridine (5'-DFUR) metabolize olur. CyD karaciğer, plazma ve tümör dokularında çok yüksek oranlarda bulunur. Timidin fosforilaz (TF) enzimi ile 5'-DFUR aktif FU'ya dönüşür. Sonrasında FU, dihidropirimidin dehidrojenaz (DPD) enzimi ile katabolize olur ya da TF ile anabolize olur. DPD detoksifikasyondan ve sonrasındaki eliminasyondan sorumludur. Anabolik yol ile oluşan bileşikler ise sitotoksik aktiviteden sorumludur. FU timidin kinaz ile fluorodeoksiüridin monofosfata (FdUMP) dönüşür. FdUMP, timidilat sentetaz ve folik asitle birlikte stabil tersiyer kompleks oluşturmak için dUMP ile yarışır. De novo timidin sentezinde hız sınırlayıcı basamak olan timidilat sentetazı inhibe eder. Timidin olmadan, DNA sentezi engellenir ve hücre ölümü meydana gelir.

Preklinik çalışmalarda insan kanser xenograft modellerinde dosetaksel ve paklitakselin eklenmesi ile tümör hücrelerinde TF' nin daha fazla upregülasyonu elde edilmiştir.⁴³ Bu modelde taksanların, FU ve Urasil-Tegafur ile birlikte verilmesi additif etki oluştururken, kapesitabin ile birlikte verilmesi sinerjistik etki oluşturmuştur. Kapesitabinin etkinliği tümör içindeki TF konsantrasyonu ile koreledir.⁴⁴ Kapesitabinin tümör seçiciliği, önceden kapesitabin alan kolorektal kanserli hastaların rezeksiyon materyallerinde gösterilmiştir.⁴⁵ Primer tümörde FU konsantrasyonu, komşu sağlıklı dokudan ortalama 3.2 kat, plazmadakinden ise 21.4 kat daha fazladır. Primer meme kanserli kadınlara preoperatif dosetaksel uygulandıktan sonra postoperatif mastektomi preperatlarında karsinom dokularında diffüz olarak artan TF teyit edilmiştir.⁴⁶

TF aktivitesi tümör dokusunda normal dokudan çok daha fazla oranda bulunur.⁴⁷ Bu da teorik olarak ilacın selektif aktivasyonuna ve daha az sistemik yan etki oluşturmaya olanak sağlar. Farmakokinetik çalışmalarda yemeklerle veya antiasidlerle birlikte alınmasından etkilenmediği gösterilmiştir. Başlıca eliminasyonu böbreklerde olmaktadır. Kreatinin klirensi <30 ml/dk olan kişilerde kullanılmamalı, kreatinin klirensi <50 ml/dk olduğunda ise total dozun %75' i verilmelidir.⁴⁸ Karaciğere metastazı bulunan kişilerde, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk bulunduğu doz ayarlaması bildirilmemiştir.⁴⁹ Ancak, çalışma grubunda olmayan ve karaciğerde multipl metastazları olan bir hastamızda , tek doz kapesitabin tedavisi sonrasında tümör lizis sendromu gelişmişti.⁵⁰ Bu yan etkide tedavi öncesindeki karaciğer fonksiyon testlerindeki bozukluğun rolünün olabileceği düşünülmüştü.

Metastatik kolorektal kanserli hastalarda birinci sıra tedavide, lokal ileri ya da MMK'li hastalarda ise antrasiklin ve paklitaksel içeren tedavilere dirençli veya daha fazla antrasiklin tedavisinin kontraendike olduğu veya önceden antrasiklin içeren kemoterapi almış kişilerde dosetaksel kombinasyonu ile birlikte FDA onayı almıştır.⁵¹ Renal hücreli karsinom, prostat, over ve pankreas kanserlerinde de kullanılmaktadır. Kullanımı oral yoldan olduğu için rahattır, evde tedaviye olanak sağlar ve yaşam kalitesini iyileştirir.⁵² Etkinlik ve güvenilirlik için yapılan çalışmalar Tablo 2.3.1'de gösterilmiştir.

En sık görülen doz sınırlayıcı yan etkileri hiperbilirubinemi, ishal ve el ayak sendromudur (EAS). Ayrıca kemik iliği baskılanması, zayıflık, karın ağrısı ve bulantı

izlenmektedir. Nadir olarak da hipertrigliseridemi bulunmaktadır. İki olgumuzda ciddi hipertrigliseridemi⁵³ görülmesi üzerine; yaptığımız retrospektif incelemede başlangıç TG değeri <400 mg/dl olan hastalarda, kapesitabin tedavisi sonrasında >400 mg/dl olması için başlangıç kestirim değeri ≥ 165 mg/dl olarak bulunmuştur.⁵⁴ Kapesitabin ile varfarin kullanımı sırasında etkileşim olabilmektedir. Eş zamanlı fenitoin ve varfarin alan hastalarda fenitoin ve INR düzeylerinin arttığı gözlenmiştir. 60 yaşın üzerinde başlangıç dozunda %25 doz azaltımı uygulanmalıdır (950 mg/m² 14 gün boyunca günde iki kez, 3 haftada bir).⁵¹

2.3. Metastatik Meme Kanserinde Kapesitabin ile ilgili Klinik Çalışmalar

Önceden antrasiklin tedavisi gören MMK'li hastalarda taksan içeren KT'lerin etkinliği kombinasyon tedavileriyle artmaktadır. Kapesitabinin kemik iliğini baskılayıcı etkisinin az olması ve yan etkilerinin tolere edilebilir olması nedeniyle birçok sitotoksik ajanla kombinasyon tedavilerinde kullanılmıştır. Antrasiklinlere dirençli MMK'li hastaların, yalnız dosetaksel veya mitomisin ve vinblastin kombinasyonu verilerek karşılaştırıldığı faz III çalışmada dosetaksel grubunda nüksüz sağkalım, genel sağkalım (GS) ve yanıt oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Monoterapi olarak kullanıldığında tüm yanıt oranı %15-30, ortanca GS 9.0-19.6 ay arasında bulunmuştur (tablo 2.3.1).^{36,52,55-62}

Blum ve ark.nın⁵⁵ 162 antrasiklin ve paklitaksel tedavilerini önceden alan MMK'li hastaya kapesitabini, 2510 mg/m²/gün, 14 gün boyunca iki doza bölünerek, 3 haftada bir vererek yaptıkları faz II çalışmada tüm yanıt oranı %20, ortanca cevap süresi 8.1 ay, ortanca yaşam süresi 12.8 ay, ortanca hastalıksız sağ kalım süresi 93 gün bulundu. Tedaviye bağlı en sık görülen yan etkiler, EAS, ishal, bulantı, kusma, ishal ve kırgınlıktı. İlk 18 hafta sonrasında yan etkilerin giderek azaldığı bulunmuştur. 6 hastada grade 4 yan etki izlenmiş. 5 kişide grade 4 diyare, varfarin kullanan bir kişide ise asemptomatik koagülasyon bozukluğu gelişmiş. Hastaların %7'sinde yan etkiler nedeniyle tedaviye devam edilememiş. Blum ve ark.⁵⁷ 74 lokal ileri/MMK'li hastaya kapesitabini, aynı şekilde verdikleri diğer bir faz II çalışma yapmışlardır. Bu hastaların %96'sı önceden antrasiklin kullanmış, paklitaksel ve dosetaksel kullananların sayıları ise 47 (%64) ve 27 (%36) imiş. Sekiz hasta hem dosetaksel, hem de paklitaksel almış. Tüm yanıt oranı %26, ortanca cevap süresi 8.3 ay, ortanca GS 12.2 ay, ortanca NSS 3.2 ay bulunmuş.

Talbot ve ark.nın⁶³ antrasiklin içeren rejimlere dirençli MMK'li hastalar üzerinde yaptıkları faz II çalışmada bir gruba (n=22) kapesitabin 1255 mg/m²/gün, 14 gün boyunca, günde iki kez, 3 haftada bir; diğer gruba (n=20) paklitaksel 175 mg/m²/gün, iv, 3 haftada bir verdiklerinde heriki grup arasında tüm yanıt oranları (%36 vs %26), ortanca nüksüz sağkalım (3.0 ay vs 3.1 ay) ve ortanca GS (7.6 ay vs 9.4 ay) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Kapesitabin grubunda 3 kişide CR elde edilmişken, paklitaksel grubunda CR'ye ulaşılamamıştır. İlaç tolerabilite profilleri farklı olup, kapesitabin grubunda ishal (%41 vs %16), kusma (%41 vs %16), ve EAS (%18 vs %0) daha fazla gözlenirken, paklitaksel grubunda alopesi, periferik nöropati, myalji ve nötropeni daha fazla görülmüştür. Tüm grade 3 yan etkiler kapesitabin alan hastaların % 23'ünde, paklitaksel alanların ise %58'inde izlenmiştir. *Karnofsky* performans durumunda \geq %10 iyileşme kapesitabin grubunda %23, paklitaksel grubunda ise %16 hastada bulunmuştur.

O'Shaughnessy ve ark.nın⁵⁸ ileri evre/MMK'li hastasından bir gruba (n=61) kapesitabin (1255 mg/m²/gün, 14 gün boyunca günde iki kez, 3 haftada bir) diğer gruba (n=32) ise CMF (iv siklofosfamid 600 mg/m², iv metotreksat 40 mg/m², iv FU 600 mg/m², 3 haftada bir) protokolü vererek karşılaştırdıkları faz II çalışmada kapesitabin kolunda tüm yanıt oranı (%30 vs. %16), ortanca NSS (4.1 ay vs. 3.0 ay) ve ortanca GS süresinde (19.6 ay vs. 17.2 ay) daha yüksek bulunmuştur. Kapesitabin kolunda 3 hastada tam yanıt elde edilmiştir. Yan etki değerlendirilmesinde; kapesitabin grubunda ishal (%48 vs. %22) ve EAS (%43 vs %0) fazla iken CMF grubunda ise alopesi (%8 vs. %19) ve grade 3 veya 4 nötropeni (%8 vs %41) daha fazla bulunmuş. Minea ve ark.nın⁶⁴ ortanca yaşı 70 (65-78 arası) olan 63 MMK'li hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, progresyon izlenene kadar veya kabul edilemez toksisite oluşuncaya kadar kapesitabin 1500 mg/m²/gün, iki doza bölünerek, 1-14 günler arası, 3 haftada bir, uyguladıkları bir çalışmada, ortanca 16.3 aylık bir takip sonrası tüm yanıt oranı %27, stabil hastalık oranı %43, ortanca nüksüz sağkalım süresi 3.5 ay bulunmuştur. En sık görülen yan etkiler ise gastrointestinal ve muskuloskeletal sisteme aittir.

Kapesitabin tek başına veya kombine olarak ileri evre ve MMK'li hastalarda birinci basamakta paklitaksel, vinorelbin, dosetaksel ve bevacizumab ile kombine olarak kullanılmıştır.^{56,65-68} Kombine tedavide tüm yanıt oranları %30,2-68 ve

ortanca GS 14.5-29.9 ay arasında saptanmıştır (tablo 2.3.2). Ahn ve ark.nın⁶⁴ antrasiklin ve taksanlara dirençli 44 MMK'li hastaya kapesitabin 1250 mg/m² günde iki kez, 1-14 günler arası ve vinorelbin 25 mg/m² İV, 1. ve 8. günlerde, 3 haftada bir kombine olarak verdiklerinde tüm yanıt oranı %50 olarak bulunmuş, ortanca GS 17 ay saptanmıştır. Hastaların %68.2'sinde grade3/4 nötropeni izlenirken bir hastada nötropenik ateş görülmüştür. Grade 2/3 EAS hastaların %22.7'sinde izlenmiştir. Ghosn ve ark.nın⁶⁹ kapesitabin 1650 mg/m²/gün, iki doza bölünerek, 1-14 günler arası ve vinorelbin 25 mg/m² İV, 1. ve 8. günlerde, 3 haftada bir kombine olarak MMK'li 30 hastaya birinci basamakta verdiklerinde tüm yanıt oranı %68 olarak bulunmuş, 18 aylık takip sonrası ortanca GS'ye ulaşamamış.

O'Shaughnessy ve ark.nın⁶⁵, antrasiklin dirençli MMK'li hastalardan 255'ine kapesitabin (1250 mg/m²/gün, 14 gün boyunca, günde iki kez, 3 haftada bir) ve dosetaksel (75 mg/m²/gün, 1. gün) kombinasyonu ortanca 3.8 ay; 256 hastaya ise yalnız dosetaksel (100 mg/m²/gün, 1. gün,) ortanca 2.8 ay süreyle vererek yaptıkları faz III çalışmada, nüksüz sağkalım süresi (ortanca 6.1 vs 4.2 ay, p=0.0001), GS (ortanca 14.5 vs 11.5 ay, p=0.0126) ve objektif yanıt oranı (%42 vs %30, p=0.025) anlamlı olarak kombinasyon kolunda yüksek bulundu. Bu grupta gastrointestinal yan etkiler (grade 3 veya 4 stomatit: %17.4 vs %5; ishal: %14.4 vs %5.4; bulantı:%6 vs %2) ve EAS (grade 3: %24 vs %1) daha fazla olurken yalnız dosetakselin verildiği grupta ise myalji, artralji, nötropenik ateş (grade 3 veya 4: %16 vs %21) daha fazla oranda bulundu. Kombinasyon grubunda yan etkiler nedeniyle doz azaltımı yalnız kapesitabin için hastaların %4'ünde, yalnız dosetaksel için %10'unda, herikisi için %51'inde yapılırken, dosetaksel grubunda %36' sında yapılmıştır. Tümüne bakıldığında kombinasyon grubunda daha fazla grade 3 toksisite izlendi (%71 vs %49). Bu çalışma ile antrasiklin içeren kemoterapi alan progresif MMK'li hastalarda dosetaksel ve kapesitabin kombine kullanımına *FDA* onayı verilmiştir. Doz azaltımı gereken hasta oranlarına bakıldığında çalışmada önerilen dozlardan daha düşük dozlarla başlanması öne sürülebilir. Bu faz III çalışmanın sonuçlarını takiben El-Helw ve ark.nın³⁶ 57 MMK'li hastaya kapesitabini 1 g/m²/gün, 14 gün boyunca, günde iki kez, 3 haftada bir vererek, progresyon izlenene kadar devam ettikleri [ortalama 4 kür (1-44 arası)] çalışmada, 46 hasta antrasiklin, 23 hasta ise taksan tedavileri almıştı. Tüm yanıt oranı %28 (CR %2, PR %26) ve stabil hastalık oranı ise

% 23 idi. Yanıt veren hastalarda cevabın süresi 8.5 aydı. Lokal nüksü bulunan hastalar en fazla yanıt veren gruptu. Ortanca GS 9 aydı. Tedavinin yan etkileri EAS (%32), bulantı (%21), ishal (%19), kusma (%14), mukozit (%10) idi. Grade 3 olarak rapor edilen yan etkilerin oranı %19, ve içlerinde en sık görülen ise bulantı (%8) idi. Gerektiğinde bulantı için metpamid 10 mg tb almışlardı. Hiç kimsede grade 4 yan etki, alopesi ve nöropati gözlenmezken, 1 hastada geçici trombositopeni izlenmişti. Tedavi ilişkili ölüm bildirilmemişti. Böylece kapesitabin tedavisinin 1000 mg/m² günde iki kez uygulanmasıyla etkinliğinin değişmeden ve yan etkilerinin azaldığı gösterildi.

MMK'nin birinci basamak tedavisinde paklitaksel ile ümit verici sonuçlar elde edilmiştir. Gradishar ve ark.nın⁶⁷ 47 MMK'li hastanın 44'üne birinci, 3'üne ise ikinci basamakta kapesitabin 1650 mg/m²/gün, po, 1-14 günler arası; ve paklitaksel 175 mg/m²/gün, iv, 3 haftada bir kombinasyon rejimini uyguladıkları faz II çalışmada, tüm yanıt oranı %51, ortanca yaşam süresi ise 29.9 ay bulunmuştu. Grade 3/4 yan etkilere bakıldığında %15 nötropeni, %13 alopesi, %11 EAS, %9 kırgınlık ve dispne, %6 parestezi ve periferik nöropati izlenmişti. Olumlu sonuçlar verse de paklitaksel ve diğerleri ile kapesitabin kombine tedavisinin MMK'li hastalarda birinci basamak tedavide kullanımı ile daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Batista ve ark.nın⁶⁸ antrasiklin içeren rejimleri önceden alan ileri evre/MMK'li hastalar üzerinde yaptıkları faz II çalışmada (n=73) kapesitabin (1000 mg/m²/ günde iki kez, 14 gün boyunca, 3 haftada bir) ve paklitaksel (175 mg/m², iv, 1. gün) kombine tedavisini kullandıklarında tüm yanıt oranı %52, 8 hastada, ortanca nüksüz sağkalım süresi 8.1 ay, ortanca GS ise 16.5 ay olarak bulunmuşlardı. Bu kombinasyon rejiminde en sık gözlenen hematolojik olmayan toksisite EAS (%42), ishal (%26) ve alopesidir (%30).

Tablo 2.3.1. MMK'de tek ajan kapasitabin kullanımı

	Hasta sayısı	CR	PR	Tüm Yanıt Hızı (%)	Ortanca Yanıt Süresi (ay)	Ortanca Yaşam Süresi (ay)
Blum ve ark. ⁵⁵	162	3	24	20 (*14-28)	8,1	12,8
Blum ve ark. ⁵⁷	74			26	8,3 (*7.0-9.9)	12,2 (*8.0-15.3)
Reichardt ve ark. ⁶⁰	136	2 (%1)	19 (%14)	15 (*10-23)	7,5 (*6,0-9,2)	10,1 (*8,2-11,5)
Fumoleau ve ark. ⁵²	126	5 (%4)	30 (%24)	28	5,9 (* 4,0-6,4)	15,2 (* 13,5-19,6)
Wist ve ark. ⁶¹	48	-	14 (%29)	29	4.4 (23-534)	9.2 (*164-398)
Minea ve ark. ⁵⁹	63			27		
El-Helw ve ark. ³⁶	57	%2	%26	28		9.0

Kısaltmalar: *= %95CI, CR; tam yanıt, PR; kısmi yanıt, SD; stabil hastalık

Tablo 2.3.2. MMK'de birinci basamakta kapasitabinin kombine kullanımı

	Tedavi	Hasta sayısı	Tüm yanıt oranı (%)	Ortanca GS (ay)
Gradishar ve ark. ⁶⁷	Kapesitabin + Paklitaksel	47	51	29.9
Batista ve ark. ⁶⁸	Kapesitabin + Paklitaksel	73	52	16.5
Ghosn ve ark. ⁶⁶	Kapesitabin + Vinorelbine	30	68	-
Talbot ve ark. ⁶³	Kapesitabin	42	36	7.6
	vs. Paklitaksel		26	9.4
O'Shaughnessy ve ark. ⁶⁵	Dosetaksel + Kapesitabin vs. Dosetaksel	511	42	14.5
			30 <i>p=0.025</i>	11.5 <i>p=0.0126</i>
O'Shaughnessy ve ark. ⁵⁸	Kapesitabin vs. CMF	93	30	19.6
			16	17.2
Miller ve ark. ⁵⁶	Kapesitabin vs. Kapesitabin + Bevacizumab	462	19.1	14.5
			30.2	15.1
Andres ve ark. ⁶⁹	Kapesitabin + Gemsitabin	39	48.7	10.0
Ahn ve ark. ⁶⁴	Kapesitabin + Vinorelbine	44	50.0	17.0

2.4. Kapesitabin tedavisinin yan etkileri

Kapesitabin 1250 mg/m² , günde iki kez olarak 14 gün verilip, 1 hafta ilaçsız olmak üzere 21 günde bir tekrarlanmakta ve tedaviye, ciddi toksisite görülene veya progresyona kadar devam edilmektedir. EAS ve gastrointestinal yan etkiler en sık görülürken alopesi ve kemik iliği süpresyonu çok nadirdir. Çalışmalarda tedaviye bağlı ölüm bildirilmemiştir. Yan etkiye bağlı olarak doz değişikliği yapılanlar ile doz değişikliği gerektirmeyen hastalar karşılaştırıldığında hastalığın progresyon riskinin ve ölüm riskinin artmadığı bulunmuştur.⁶² Önceden tedavi almış MMK hastalarında kapesitabin monoterapisi sonrası görülen grade 3 veya 4 yan etkiler tablo 2.4.1'de özetlenmiştir. Kapesitabin dozu 1gr/m² , günde iki kez olarak verildiğinde grade 4 yane etki gözlenmezken grade 3 EAS %2, bulantı %8, ishal %4, kusma %2 ve stomatit %2 oranında gözlenmiştir.³⁶

Tablo 2.4. 1.Kapesitabin sonrasında görülen grade 3 veya 4 yan etkiler^{52,55,57,60, 61,63}

Yan Etkiler	%
El ayak sendromu	9-42
İshal	0-30
Bulantı	3-35
Kusma	6-19
Mukozit	0
Nötropeni	0-9
Trombositopeni	0-7

2.5. Cerrahi Tedavi

Bir bölgeye sınırlı metastatik hastalığı olan seçilmiş hastalarda agresif multimodal tedavi ile sağkalım sürelerinin uzatılması mümkündür. Cerrahi rezeksiyon açısından uygun olabilecek hastalar, izole akciğer, karaciğer, beyin ve sternum metastazları olan hastalardır.⁷⁰ Bu sınırlı metastatik hastalığın cerrahi rezeksiyonu ve ardından bazı hastalarda RT ile tamamlanan lokal tedavi sonrasında verilecek KT ile hastaların çok uzun süreler hastalıksız olarak izlenebildikleri görülmüştür.^{70,71} Cerrahi rezeksiyon sonrası, görülür hastalığı olmayan MMK'lı hastalar evre IV NED (*No Evidence of Disease*) olarak gruplandırılmaktadır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışma HÜTF Onkoloji Enstitüsü, Medikal Onkoloji Polikliniğine başvuran taksan ve antrasiklinlere dirençli MMK'li hastalarda Kapesitabin'in etkinliğini (tüm yanıt hızı, remisyon ve sağkalım süreleri) ve güvenilirliğini değerlendirmek amacıyla planlanmıştır. Bu çalışma Helsinki Bildirgesine uygun olarak tatbik edilmiştir. Başlamadan önce HÜTF Etik Komitesinden gerekli onay alınmıştır.

3.1. Hasta Grubu:

Aralık 2001 ile Aralık 2005 tarihleri arasında, HÜTF Medikal Onkoloji Polikliniği' nde, MMK nedeniyle kapesitabin monoterapisi başlanan hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hasta veya yakınlarına telefon edilerek eksik veriler tamamlandı. Yüzon hastanın dosyası incelendi ve verileri yeterli olan 103 hasta tedaviye yanıt ve ilaç yan etkileri açısından değerlendirmeye alındı. Retrospektif çalışmayı gerçekleştirirken uygulanan çalışma formu Ek 1'de sunulmuştur. Çalışmaya dahil edilen hastaların isimleri gizli tutulmuştur.

3.2. Demografik ve Klinikopatolojik Özellikler

Demografik ve klinikopatolojik veriler kategorik değişkenler halinde analiz edildi.Yaş; 35 ve 50 yaş sınırlarına göre kategorize edildi. Menopozal durum; premenopozal ve postmenopozal olarak kodlandı. AJCC 2002 Evrelendirme Sistemi'ne göre (Bkz. Ek 2) tüm hastaların evreleri güncellendi. ÖR, PR, c-erb B2 durumu kategorik değişkenler halinde kodlandı. Lokal nüks; aynı taraf memede, aksillada, supraklaviküler lenf nodunda, internal mammarian zincirde, göğüs duvarında ve ciltte olan nüksler olarak kabul edildi. Diğer metastaz bölgeleri de viseral ve kemik olarak kategorize edildi. Meme kanseri tanısı sonrasında verilen neoadjuvan kemoterapi, adjuvan kemoterapi, adjuvan hormonoterapi, adjuvan radyoterapi ve metastaz sonrası verilen tedaviler kategorik değişkenler halinde kodlandı.

3.3. Sonuçların Değerlendirilmesi

Kapesitabin tedavisinin başlandığı tarih, sonlandığı tarih, en iyi yanıtın elde edildiği tarih, progresyonun izlendiği tarih, son kontrol tarihi veya ölüm tarihi

kaydedildi. Çoğu çalışmada primer sonlanım noktası tüm yanıt oranı (ORR)'dır. ORR, tam (CR) ve kısmi yanıt (PR) veren hastaların sayılarının toplamı şeklinde tanımlanmıştır.

3.4. Yan etkilerin değerlendirilmesi

Yan etkiler National Cancer Institute of Canada (NCIC) genel toksisite kriterlerine göre 1-4 arasında derecelendirilmiştir (tablo 3.4.1 ve 3.4.2).

Tablo 3.4.1. Kapesitabin monoterapisi doz modifikasyon şeması

Toksosite*	Görülüş	O anda ki tedavi boyunca	Diğer kür için (başlangıç dozunun %)
Grade 1		Doz değişikliği yapılmaz	Doz değişikliği yapılmaz
Grade 2	1.	grade 0-1 olana kadar ara verilir	100
	2.	grade 0-1 olana kadar ara verilir	75
	3.	grade 0-1 olana kadar ara verilir	50
	4.	sürekli olarak tedavi kesilir	
Grade 3	1.	grade 0-1 olana kadar ara verilir	75
	2.	grade 0-1 olana kadar ara verilir	50
	3.	sürekli olarak tedavi kesilir	
Grade 4	1.	sürekli olarak tedavi kesilir veya grade 0-1 olana kadar ara verilir	50

*El ayak sendromu dışında NCIC genel toksisite kriterleri kullanılmıştır

Tablo 3.4.2. Kapesitabin ile ilgili yan etkilerin dereceleri ile ilgili bazı örnekler⁺

Yan etkiler	Hafif (Grade 1)	Orta (Grade 2)	Ciddi (Grade 3)	Yaşamı tehdit eden (Grade 4)
İshal	1-3 gaita/gün	4-6 gaita/gün, veya gece ishalleri	7-9 gaita/gün, veya altına kaçırma ve malabsorbsiyon	gaita \geq 10 /gün veya belirgin kanlı ishal veya parenteral desteğe ihtiyaç
Bulantı	Beslenmeyi etkilemiyor.	Beslenme anlamlı olarak etkilenmiş, fakat aralıklı yiyebiliyor.	Yemek yiyemiyor	
Kusma	24 saatde 1 kez	24 saatde 2-5 kez	24 saatde 6-10 kez	24 saatde 10'dan fazla veya parenteral desteğe ihtiyaç
El ayak sendromu⁺⁺ (klinik)	Uyukşukluk, karıncalanma, ağrısız eritem ve şişlik	Ağrılı eritem ve şişlik	Nemli soyulma, ülser, su toplaması ve ciddi ağrı	
El ayak sendromu⁺⁺ (fonksiyonel)	Normal aktiviteyi etilemeyen rahatsızlık	Günlük yaşamı etkileyen rahatsızlık	Ciddi rahatsızlık, günlük işlerini yapamıyor	
Stomatit	Ağrısız eritem	Ağrılı eritem, ödem veya ülser, fakat yemek yiyebiliyor.	Ağrılı eritem, yemesini kısıtlıyor	

⁺ NCIC genel toksisite kriterlerine göre yan etkilerin şiddeti derecelendirilmiştir.

⁺⁺ Roche protokolüne göre.

3.5. İstatistiksel Analizler

$P \leq 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veri analizi için, '*Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 13.0 for Windows*' istatistik programı kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Demografik ve Klinikopatolojik Özellikler

Çalışmaya alınan 103 hastanın özellikleri Tablo 4.1.1'de görülmektedir. Hastaların 100 tanesi kadın, 3 tanesi erkekti. Ortalama tanı yaşı 46.7 ± 10.6 yıl idi. İlk teşhisle; ilk metastaz tarihinin arasındaki ortalama süre 3.0 yıl (0.4-16.0 yıl), kapesitabin başlanması arasındaki ortalama süre ise 4.0 yıl (0.6-21.9 yıl) bulundu. Tanı anında hastaların %42.7'sinde evre III, %37.9'unda evre I-II, %13.6'sında evre IV hastalık mevcuttu. ÖR, 84 hastada (%81.6) çalışılmıştı. Kırkaltı hastada (%54.8) pozitif, 38 hastada (%45.2) negatifti. Progesteron reseptörü 81 hastada (%78.6) çalışılmıştı. Otuz yedi hastada (%45.7) pozitif, 44 hastada (%54.3) negatifti. C-erb B2 59 hastada (%57.3) çalışılmıştı. Yirmidört hastada (%40.7) negatif, 15 hastada (%25.4) 1-2+, 20 hastada (%33.9) ise 3+ idi. En fazla görülen metastaz bölgeleri ise kemik (%68.9), karaciğer (%44.7), yumuşak doku (%36.9), akciğer (%34.0), plevra (%23.3) ve beyin (%19.4) idi. Yetmiş hastada (%68.0) dominant metastaz bölgesi viseral iken, 18 hastada (%17.5) yumuşak doku, 13 hastada (%12.8) ise kemik idi. Kapesitabin tedavisi öncesinde hastaların 29'unda sadece bir metastaz bulunurken, ≤ 2 bölgede metastaz bulunanların sayısı 60, ≥ 3 bölgede metastaz bulunanların sayısı ise 43'tü. Kapesitabin tedavisini 10 hasta (%9.7) 1. basamakta, 19 hasta (%18.4) 2. basamakta, 29 hasta (%28.2) 3. basamakta, 22 hasta (%21.4) 4. basamakta, 12 hasta (%11.6) 5. basamakta, 11 hasta (%10.7) 6 ve daha ileri basamakta aldı.

Kapesitabin tedavisi öncesinde uygulanan tedaviler Tablo 4.1.2'de görülmektedir. Yetmişdokuz hastaya (%76.7) modifiye radikal mastektomi, 8 hastaya (%7.8) radikal mastektomi, 3 hastaya (%2.9) simple mastektomi, 4 hastaya (%3.9) lumpektomi ve aksiller diseksiyon, 1 hastaya (%1) sadece lumpektomi yapılmıştı. Sekiz hastada (%7.8) ise tanı anındaki metastazlar nedeniyle herhangi bir cerrahi girişim yapılmamıştı. MMK için 29 hasta ≤ 2 farklı kemoterapi rejimleri alırken, 74 hasta ≥ 3 farklı kemoterapi rejimleri kullanmıştı. Kapesitabin tedavisi öncesinde 94 (% 91.3) hastaya antrasiklin ve taksan, 82 (%79.6) hastaya ise FU içeren kemoterapi rejimi uygulanmıştı. CMF kullananlar, hastaların %29'ini oluşturuyordu. Adjuvan hormonoterapi durumu bilinen 89 hastanın 35'inde (%39.3) HT kullanılmış, 54'ünde (%60.7) ise kullanılmamıştı.

Tablo 4.1.1. Kapesitabin tedavisi öncesi olguların ve tümörlerinin özellikleri:

	n	%
Toplam sayı	103	100
Kadın / Erkek	100 / 3	
Yaş (yıl) (ortalama)	46.7 ± 10.6	
İlk teşhisle, kapesitabin başlanması arasındaki ortalama süre (yıl) (aralık)	4.0 (0.6-21.9)	
İlk teşhisle, ilk metastazların arasındaki ortalama süre (yıl) (aralık)	3.0 (0.4-16.0)	
Tanı anında metastatik olanlar	14	13.6
metastatik olmayanlar	83	80.6
evresi bilinmeyenler	6	5.8
Östrojen reseptörü durumu		
Pozitif	46	44.7
Negatif	38	36.9
Bilinmeyen	19	18.4
Progesteron reseptörü durumu		
Pozitif	37	35.9
Negatif	44	42.7
Bilinmeyen	22	21.4
C-erb B2		
negatif	24	23.3
1-2 +	15	14.6
3+	20	19.4
Bilinmeyen	44	42.7
Metastaz bölgeleri		
Kemik	71	68.9
Karaciğer	46	44.7
Yumuşak doku	38	36.9
Akciğer	35	34.0
Plevra	24	23.3
Beyin	20	19.4
Over	5	4.9
Periton	3	2.9
Sürrrenal	3	2.9
Perikard	2	1.9
Dalak	1	1.0
Orbita	1	1.0
Dominant metastaz bölgesi		
Yumuşak doku	18	17.5
Kemik	13	12.6
Viseral	70	68.0
Diğer	2	1.9
Tedavi öncesi metastatik bölgelerin sayısı		
1	27	26.2
≥ 2	76	73.8
Kapesitabin kaçınıcı basmakta aldı		
1	10	9.7
2	19	18.4
3	29	28.2
4	22	21.4
5	12	11.6
≥6	11	10.7

Tablo 4.1.2. Kapesitabin tedavisi öncesi uygulanan tedaviler (n=103)

	<i>n</i>	%
Cerrahi		
Modifiye radikal mastektomi	79	76.7
Radikal mastektomi	8	7.8
Simple mastektomi	3	2.9
Lumpektomi + aksiller diseksiyon	4	3.9
Lumpektomi	1	1.0
Yapılmamış	8	7.8
Adjuvan veya neoadjuvan kemoterapiler		
Antrasiklin ve taksan alanlar	94	91.3
doretaksel	81	78.6
paklitaksel	22	21.4
doretaksel + paklitaksel	9	8.7
Antrasiklin almayıp, taksan alanlar	1	
Taksan almayıp, antrasiklin alanlar	4	
Antrasiklin ve taksan almayanlar	4	
Önceden 5-FU içeren tedavi alanlar	82	79.6
CMF	30	29.1
Hormonoterapiler		
Tamoksifen	70	68.0
Femara	42	40.8
Arimidex	23	22.2
Aromasin	7	6.8
Herceptin	5	4.9

4.2. Kapesitabin tedavisinin etkinliği

Kapesitabin 2500mg/m²/gün dozunda, 14 gün boyunca, 3 haftada bir, ortalama 3. basamakta (1.- 9. basamak arası), ortalama 6 kür (1-24 arası), toplam 670 kür uygulanmıştı. Otuz (%29) hastada doz azaltımı gerekmişti. Yanıt oranları Tablo 4.2.1'de gösterilmiştir. Dört (%3,9) hastada tam yanıt, 46 (%44.7) hastada kısmi yanıt elde edilirken, tüm genel yanıt %48.6 bulunmuştu. Ortalama remisyona kadar geçen süre 2.5 ay (1.2-15.3 ay arası), yanıt veren hastalarda ortalama yanıt süresi 6.1 ay (1.4-20.9 ay arası), ortalama GS 17.1 ay (%95 CI; 11.5-22.7 ay), ortalama progresyonsuz sağkalım (PS) süresi 6.4 ay (%95 CI; 4.6-8.1 ay) bulundu. Kapesitabin

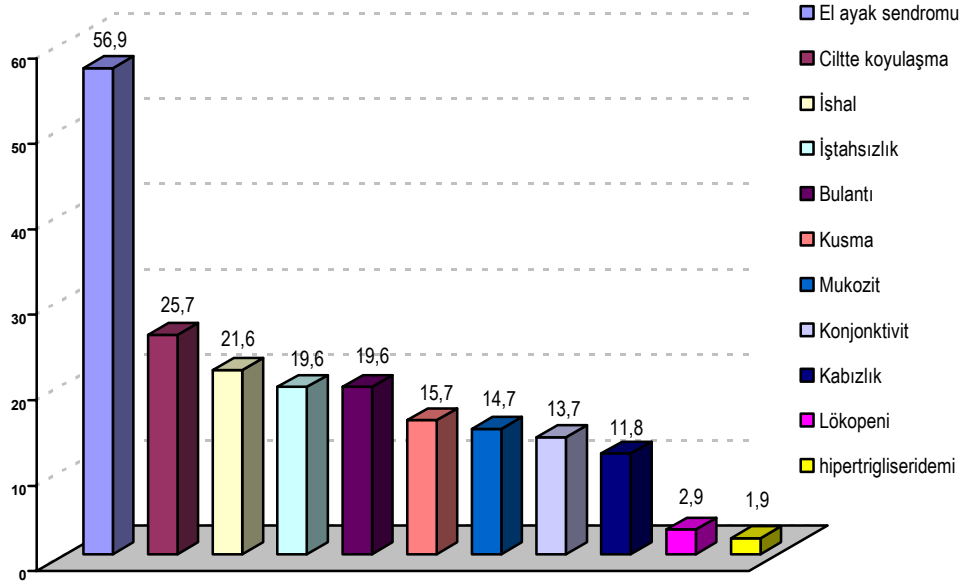
tedavisi ≤ 3 . basamak olarak verilen hastalarda PS 6. ayda %33.7 iken, 4. basamak ve sonrasında kullanılan MMK'li hastalarda %68.5 bulundu ($p=0.004$).

Tablo 4.2.1. Kapesitabin tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi (n=103)

	<i>n</i>	<i>%</i>
Tam yanıt	4	3.9
Kısmi yanıt	46	44.7
Stabil hastalık	29	28.2
Progresif hastalık	24	23.3
	<i>Süre (ay)</i>	<i>Aralık (ay)</i>
Progresyona kadar geçen ortalama zaman	5.9	1.2-28.1
Ortalama sağkalım süresi	11.2	2.0-40.4
Ortalama yanıt süresi	6.1	1.4-20.9
Ortalama remisyona kadar geçen süre	2.5	1.2-15.3

4.3. Kapesitabin tedavisi sonrası görülen yan etkiler

Tedavi sonrası oluşan yan etkiler Tablo 4.4.1'de gösterilmiştir. En sık görülen yan etki, 58 hastada (%56.9) görülen EAS idi. Bunların %17.2'sinde grade 1 EAS, %41.4'ünde grade 2, %41.4'ünde ise grade 3 görülmüştü. Yirmialtı hastada (%25.7) ciltte koyulaşma, 22 hastada (%21.6) ishal, 20 hastada (%19.6) bulantı, 18 hastada (%19.6) iştahsızlık, 16 hastada (%15.7) kusma ve 15 hastada (%14.7) mukozitti (Şekil 4.3.1). Hastaların 3 tanesinde (%2.9) myelosüpresyon izlendi. Yan etkiler nedeniyle 30 hastada (%29) doz azaltımı gerekmişti. Ortalama %25 (%8-%50) oranında doz azaltımı yapılmıştı Dört hastada (%3.8) toksisite nedeniyle tedavi kesilmişti. Bunlardan ikisinde 1. kür sonrasında grade 3 EAS ve ishal birlikte görülüp tedavi kesilirken, diğer ikisinde ise grade 3 EAS gelişmesi nedeniyle tedavi durdurulmuştur. Tedaviye bağlı ölüm olmadı.

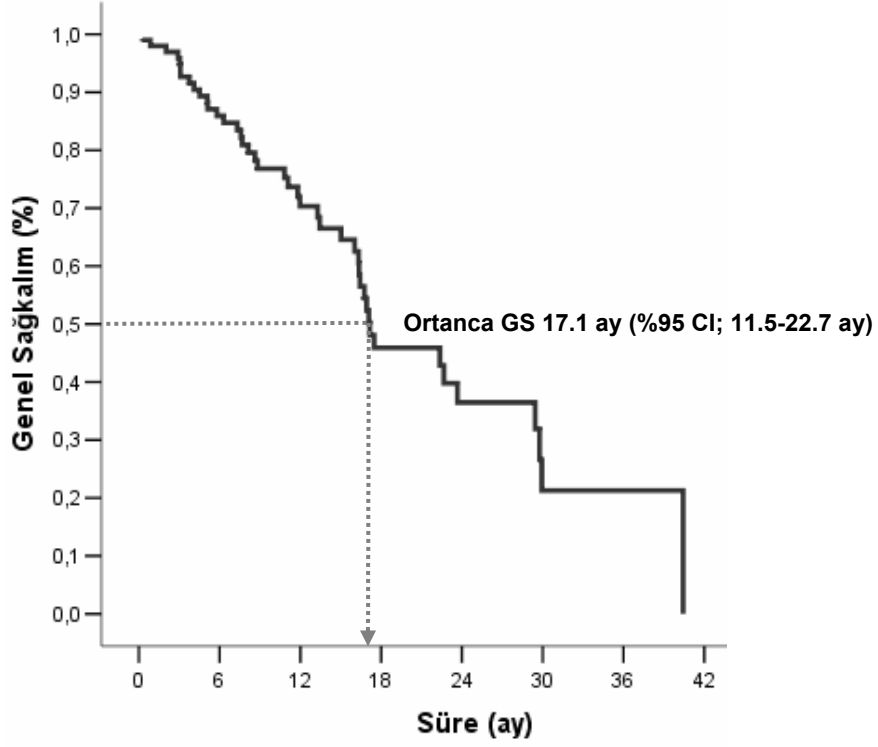


Şekil 4.3.1. Kapesitabin tedavisine bağlı yan etkiler

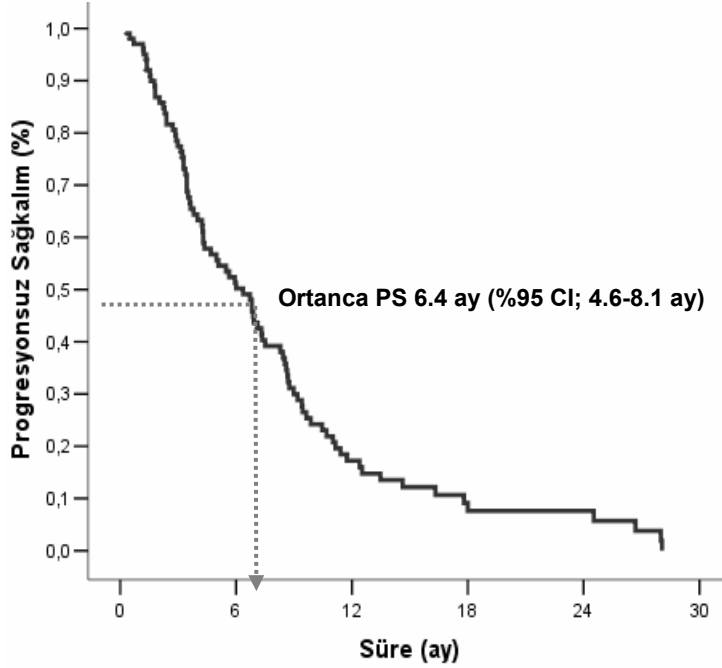
4.4. Sağkalım Analizleri

Kapesitabin tedavisi sonrası sağkalım analizleri; tüm grupta, kapesitabin doz modifikasyonuna göre, hormon reseptörü ve c-erb B2 durumuna göre, dominant metastaz bölgelerine göre, metastaz bölgelerinin sayısına göre, kapesitabinin kullanıldığı basamağa göre yapıldı.

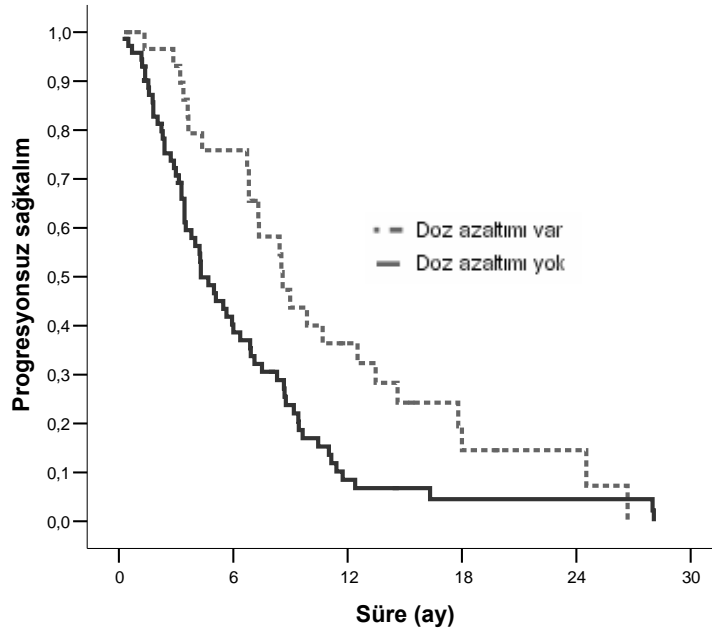
Kapesitabin tedavisi sonrası ortalanca GS 17.1 ay (%95 CI; 11.5-22.7 ay), ortalanca PS 6.4 ay (%95 CI; 4.6-8.1 ay) olarak bulundu (Şekil 4.4.1a ve 1b).



Şekil 4.4.1a. Kapesitabin tedavisi sonrası GS eğrisi



Şekil 4.4.1b. Kapesitabin tedavisi sonrası PS eğrisi

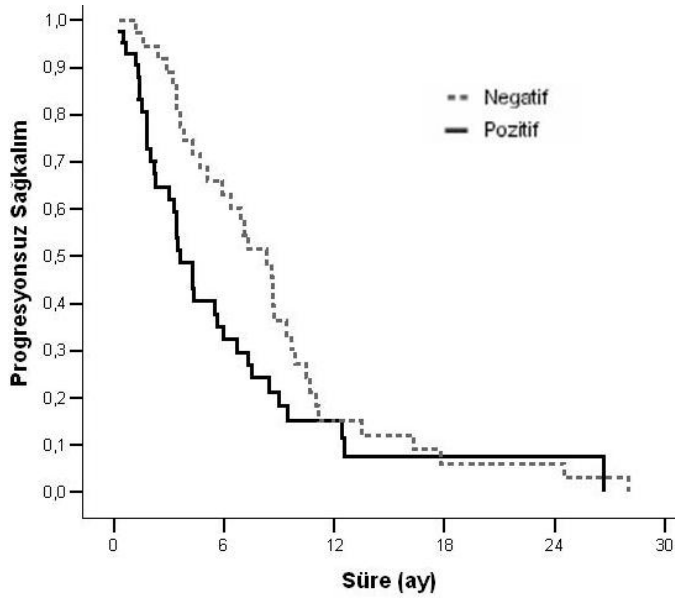


Şekil 4.4.2. Kapesitabin doz modifikasyonuna göre yapılan PS grafiği.

Tablo 4.4.1. Kapesitabin dozunun modifikasyonuna göre sağkalım tablosu görülmektedir. Yapılan sağkalım analizinde, doz azaltımı yapılan grup ile yapılmayan grup arasında GS'de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (log rank testi, $p=0.28$). Öte yandan, bu gruplar arasında PS bakımından gözlenen fark (doz azaltılmayanlarda 1. yılda %8.5 iken, azaltılanlarda %36.4) istatistiksel olarak anlamlıdır.

Doz azaltımı (n)	Süre	*Genel Sağkalım (%)	**Progresyonsuz Sağkalım (%)
Yok (72)	6 ay	82.6 ± 4.8	40.2 ± 6.1
	12 ay	67.9 ± 6.5	8.5 ± 3.6
	18 ay	39.1 ± 8.3	4.5 ± 2.9
Var (30)	6 ay	93.1 ± 4.7	75.9 ± 9.1
	12 ay	76.1 ± 8.6	36.4 ± 9.1
	18 ay	59.1 ± 11.0	14.6 ± 7.3

*Log rank testi: $p=0.28$, **Log rank testi: $p=0.007$



Şekil 4.4.3. Progesteron reseptörü durumuna göre PS eğrisi

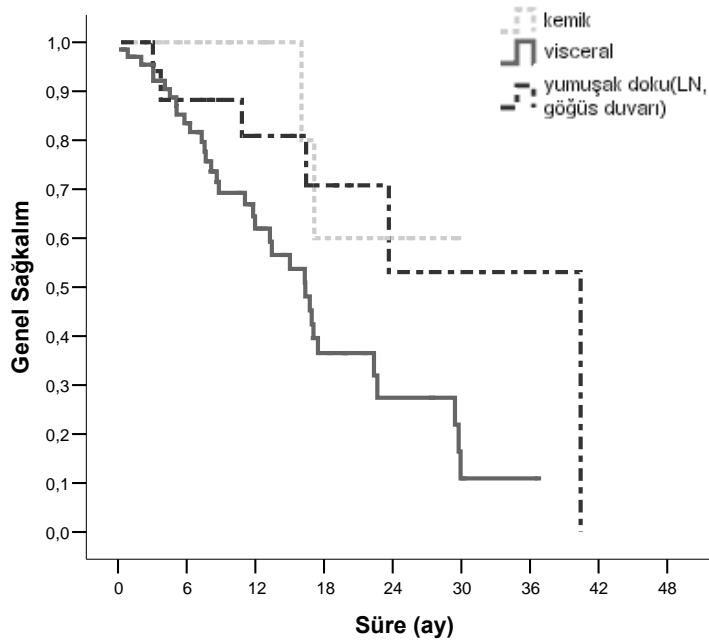
Tablo 4.4.2. Hormon reseptörü ve c-erb B2 durumuna göre sağkalım tablosu görülmektedir. Yapılan sağkalım analizinde, östrojen reseptörü varlığı ve c-erb B2 düzeyleri ile GS ve PS arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Progesteron reseptörüne göre GS açısından fark bulunmazken, PS 6. ayda PR pozitif olanlarda %63.1 iken, negatif olanlarda %32.4 bulunmuştur (p=0.063).

	<i>Durum (n)</i>	<i>Süre</i>	<i>*Genel Sağkalım (%)</i>	<i>**Progressyonsuz Sağkalım (%)</i>
¹ ÖR	Negatif (37)	6 ay	78.5 ± 7.3	38.6 ± 8.6
		12 ay	66.4 ± 8.9	22.5 ± 7.5
		18 ay	56.5 ± 10.0	12.9 ± 6.0
	Pozitif (46)	6 ay	88.0 ± 5.1	51.6 ± 7.6
		12 ay	71.2 ± 8.0	5.3 ± 3.6
		18 ay	27.4 ± 10.1	-
² PR	Negatif (43)	6 ay	78.8 ± 6.7	32.4 ± 7.6
		12 ay	63.6 ± 8.8	15.2 ± 6.0
		18 ay	41.2 ± 10.7	7.6 ± 4.8
	Pozitif (37)	6 ay	91.2 ± 4.9	63.1 ± 8.1
		12 ay	76.2 ± 8.0	15.1 ± 6.2
		18 ay	50.8 ± 10.7	6.1 ± 4.1
³ c-erb B2	Negatif (43)	6 ay	84.9 ± 6.2	39.4 ± 8.4
		12 ay	75.8 ± 8.3	6.6 ± 4.5
		18 ay	47.4 ± 14.0	-
	Pozitif (37)	6 ay	77.8 ± 9.8	45.0 ± 11.7
		12 ay	58.4 ± 12.2	16.9 ± 8.9
		18 ay	51.9 ± 12.5	17.8 ± 11.3

¹*Log rank testi: p=0.126, **Log rank testi: p=0.712,

²*Log rank testi: p=0.50, **Log rank testi: p=0.063,

³*Log rank testi: p=0.43, **Log rank testi: p=0.51.

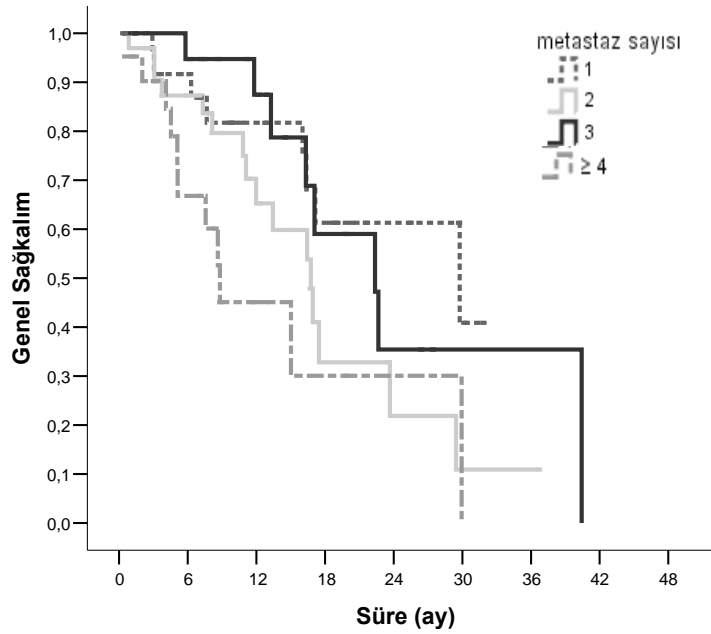


Şekil 4.4.4. Dominant metastaz bölgelerine göre sağkalım grafiği

Tablo 4.4.3. Dominant metastaz bölgelerine göre sağkalım tablosu görülmektedir. Yapılan sağkalım analizinde, dominat metastaz bölgeleri yumuşak doku, kemik ve viseral olan hastaların 18.ayda ki GS'leri sırasıyla %70.8, %60.0 ve %37 bulunmuştur ($p=0.019$). Dominant metastaz bölgeleri ile PS arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

<i>Dominant metastaz bölgesi (n)</i>	<i>Süre</i>	<i>*Genel Sağkalım (%)</i>	<i>**Progresyonsuz Sağkalım(%)</i>
Kemik (13)	6 ay	%100	67.1 ± 13.5
	12 ay	%100	16.8 ± 10.8
	18 ay	60.0 ± 21.9	8.4 ± 8.0
Viseral (68)	6 ay	83.5 ± 4.8	47.6 ± 6.3
	12 ay	62.0 ± 6.9	17.0 ± 4.9
	18 ay	36.6 ± 7.7	6.6 ± 3.5
Yumuşak doku (18)	6 ay	88.2 ± 7.8	53.1 ± 12.1
	12 ay	80.9 ± 10.0	21.3 ± 10.4
	18 ay	70.8 ± 12.9	10.6 ± 9.1

*Log rank testi: $p=0.019$, **Log rank testi: $p=0.642$

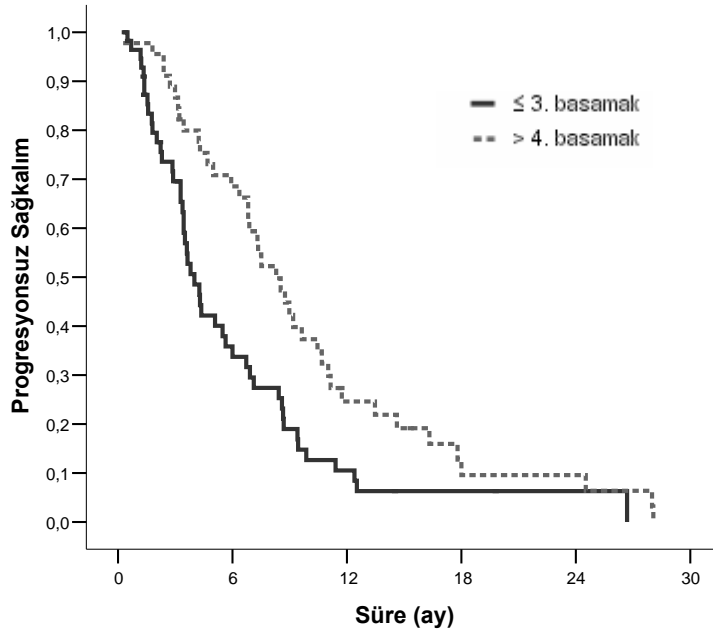


Şekil 4.4.5. Metastaz bölgelerinin sayısına göre GS grafiği

Tablo 4.4.4. Metastaz bölgelerinin sayısına göre sağkalım tablosu görülmektedir. Yapılan sağkalım analizinde, 18.ayda ki GS'leri değerlendirildiğinde izole metastazları olanların %61.3, iki tane metastaz bölgesi olanların %32.8, üç metastaz bölgesi olanların %59.0 ve ≥ 4 olanların ise %30.1 bulunmuştur ($p=0.022$). Metastaz bölgelerinin sayısı ile PS arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

<i>Metastaz bölgelerinin sayısı (n)</i>	<i>Süre</i>	<i>*Genel Sağkalım (%)</i>	<i>**Progresyonsuz Sağkalım (%)</i>
1 (27)	6 ay	91.7 ± 5.6	48.3 ± 10.4
	12 ay	81.7 ± 8.3	17.6 ± 8.0
	18 ay	61.3 ± 12.0	8.8 ± 5.9
2 (33)	6 ay	87.3 ± 6.0	52.2 ± 9.0
	12 ay	65.3 ± 9.7	10.6 ± 5.7
	18 ay	32.8 ± 11.8	5.3 ± 4.7
3 (20)	6 ay	94.7 ± 5.1	57.9 ± 11.3
	12 ay	87.4 ± 8.4	36.8 ± 11.1
	18 ay	59.0 ± 14.7	12.6 ± 8.1
≥ 4 (21)	6 ay	66.8 ± 14.7	41.8 ± 11.0
	12 ay	45.1 ± 12.8	6.1 ± 5.8
	18 ay	30.1 ± 15.0	-

*Log rank testi: $p=0.022$, **Log rank testi: $p=0.22$



Şekil 4.4.6. Kapesitabinin kullanıldığı basamağa göre PS grafiği

Tablo 4.4.5. Kapesitabinin kullanıldığı basamağa göre sağkalım tablosu görülmektedir. Yapılan PS analizinde, kapesitabinin 3. basamak ve öncesinde başlananlarda 6.ayda ki PS %33.7 iken. 4. basamak ve sonrasında başlananlarda ise %68.5 bulunmuştur (p=0.004). Kapesitabinin kullanıldığı basamak sayısı ile GS arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

<i>Basamak sayısı (n)</i>	<i>Süre</i>	<i>*Genel Sağkalım (%)</i>	<i>**Progresyonsuz Sağkalım (%)</i>
≤ 3 (57)	6 ay	77.4 ± 6.0	33.7 ± 6.8
	12 ay	57.9 ± 8.0	10.5 ± 4.4
	18 ay	41.4 ± 9.0	6.3 ± 3.5
> 4 (45)	6 ay	95.4 ± 3.2	68.5 ± 7.0
	12 ay	83.7 ± 6.2	24.6 ± 6.8
	18 ay	51.5 ± 9.8	9.6 ± 5.0

*Log rank testi: p=0.09, **Log rank testi: p=0.004

5. TARTIŞMA

Kapesitabin, lokal ileri ya da MMK olan hastalarda antrasiklin içeren kemoterapi rejiminin başarısız olmasından sonra taksanlarla kombine ya da antrasiklin ve taksan tedavisi sonrası monoterapi olarak kullanılabilen etkili ve güvenli bir ilaçtır. Monoterapi olarak kullanıldığında tüm yanıt oranı %15-30, ortalama GS 9.0-19.6 ay arasında değişmektedir.^{36,52,55-62} Çalışmamızda tüm yanıt oranı %50, ortalama GS ise 17.1 ay (%95 CI; 11.5-22.7 ay) olarak bulundu. Tüm yanıt oranının diğer çalışmalardan yüksek olmasının nedeni, çalışmamızın retrospektif olması ve değerlendirmenin kişisel farklılıklar göstermesi olabilir.

Kapesitabin tedavisine bağlı yan etkiler genellikle hafif ve orta şiddette olmaktadır. Alopesi ve kemik iliği süpresyonu nadirdir. En sık görülen yan etki EAS olup, kronik fluoropirimidin uygulamasının karakteristik bir deri bulgusudur. Patogenezi bugün için kesin olarak bilinmemektedir. Diğer yan etkilerde olduğu gibi EAS de nadiren hastaneye yatış gerektirmektedir. Genellikle tedavi arasının uzatılması ve doz azaltımı ile kontrol altına alınabilmektedir. Bunda hastanın yan etkiler konusunda bilgilendirilmesi de oldukça önemlidir. Çalışmamızda en sık görülen yan etki, 58 hastada (%56.9) görülen EAS idi (grade 1, %9.8'inde, grade 2 ve 3, %23.5'inde). Sonrasında sırasıyla ciltte koyulaşma (%25.7) ishal (%21.6), bulantı (%19.6), iştahsızlık (%19.6), kusma (%15.7) ve mukozit (%14.7) görüldü. Hastaların 3 tanesinde (%2.9) myelosüpresyon izlendi. Yan etkiler nedeniyle 30 hastada (%29) doz azaltımı gerekmişti. Doz azaltımı ortalama %25 (%8-%50) oranında yapılmıştı. Dört hastada (%3.8) toksisite nedeniyle tedavi kesilmişti. Bunlardan ikisinde 1. kür sonrasında grade 3 EAS ve ishal birlikte görülüp tedavi kesilirken, diğer ikisinde ise grade 3 EAS gelişmesi nedeniyle tedavi durdurulmuştu. Kapesitabin ile MMK'de yapılan çalışmalarda en sık görülen yan etkiler EAS, mukozit ve ishal olup, EAS'ın görülme sıklığı %43-56 arasında değişmiştir.^{55,57,58,60} Grade 3 EAS ise % 9-42 arasında görülmüştür.^{52,55,57,58,60,61,63} Doz azaltımı %34-54 arasında yapılırken, %7-17 hastada ise yan etkilere bağlı ilaç kesilmek zorunda kalınmıştır.^{55,57,58,60} EAS'a bağlı doz azaltımı sonucunda önceki çalışmalarda da olduğu gibi etkinliğinde azalma olmadı.^{55,57,58,62,63,65,72} Bu durum kapesitabinin günümüzde kullanılan dozdan (2500 mg/m²/gün) daha düşük miktarlarda bile etkin olabileceğini göstermekte ve doz bağımlı yan etkilerin oluşmaması için 60 yaşın üzerindeki hastalarda güvenle daha

düşük dozların (1900 mg/m²/gün) tedaviye başlarken kullanılmasına izin vermektedir.

Hasta grubumuzda, kapesitabin dozu azaltılanlarda PS 1.yılda %36.4 iken, doz azaltılmayanlarda % 8.5 olarak bulundu. Literatürde bu bulguyu destekleyen bir çalışma yoktu. Hasta grubunda ilaç dozunun azaltılmasının hemen tamamının nedeni EAS olması nedeniyle, bu farkın EAS ve PS ilişkisinden kaynaklanmış olabileceği düşünüldü. EAS gelişen hastaların daha iyi PS'ye sahip olabileceğine dair bir hipotez kurduk. Alt grup verinin daha objektif olması açısından erkek hastalar çalışma dışı bırakıldı ve kapesitabini en az iki kür almış olan tüm kadın hastalar son analize dahil edildi. Toplam 94 kadın hastanın verileri kullanıldı. Hastalar, EAS mevcut olan, $n=55$ (%58.5) ve olmayan $n=39$ (%41.5) şeklinde iki gruba ayrıldı. Alt grup analizinde EAS gelişen hastalarda ortalama PS 7.1 ay (95% CI: 5,3-8,9), gelişmeyenlerde ise 4.3 ay (95% CI: 2,2-6,4) olarak saptandı ($p=0.058$).⁷³ Fakat, bu istatistiksel anlam heriki grubun GS'lerini karşılaştırdığımızda kaybolmaktaydı. Ortalama PS, grade 1-2 EAS gelişen grupta 6.4 ay, grade 3 EAS grubunda ise 8.4 ay bulundu (%95 CI: 5.7-11.1, $p=0.107$). Ortalama GS, grade 3 EAS grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (29.4 ay vs 16.0 ay, $p=0.023$). Bu sonuçlar, kapesitabin tedavisinde oluşacak EAS'ın korkulacak bir yan etkiden ziyade, kapesitabin etkinliğini değerlendirmede iyi bir prognostik faktör olduğunu düşündürdü. Bununla birlikte bugün EAS etyolojisinde bildiklerimiz oldukça sınırlıdır, daha kesin bir ilişki ortaya koymak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Ayrıca EAS, PR pozitif olan ve daha önce FU almayan grupta daha sık görülmüştür. İki grup arasında menopoz durumu, yaş, tanı anındaki evre, ÖR ve c-erb B2, metastaz bölge ve sayısı, kapesitabin öncesinde uygulanan kemoterapi ve HT açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı. EAS'ın tedavisinde kapesitabine ara verilmesi veya ilaç dozunun azaltılmasının yanı sıra topikal antiinflamatuvar ilaçlar, piridoksin, vitamin E, sistemik kortikosteroidler kullanılabilir.⁷⁴

Çalışma grubumuzda yapılan sağkalım analizinde, ÖR varlığı ve c-erb B2 düzeyleri ile GS ve PS arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. PR durumuna göre GS açısından fark bulunmazken; PR pozitif olanlarda PS daha uzun bulundu ($p=0.063$). c-erb B2 ekspresyonunun kötü prognostik faktör olduğu bir

gerçektir. Fakat, çalışmamızda kapesitabin tedavisine yanıtı c-erb B2'nin etkilemediği bulundu. Bazı hastaların patoloji raporlarına ulaşılabilmesi, özellikle de c-erb B2'nin rutin olarak son yıllarda çalışılmaya başlanması nedeniyle sadece 59 hastanın (%57.3) c-erb B2 düzeyine ulaşıldı. Bunlardan 24 hastada (%23.3) negatif, 15 hastada (%14.6) 1-2+, 20 hastada (%19.4) ise 3+ idi. Literatürde bunu veya aksini destekler bilgi mevcut olmadığı için ileri araştırmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Çalışma grubundaki hastalar dominant metastaz bölgelerine göre yumuşak doku, kemik ve viseral olarak ayrıldıklarında, 18. ayda GS sırasıyla %70.8, %60 ve %36.6 bulundu ($p=0.019$). Yumuşak doku metastazlı hastaların yaşam süreleri en uzun bulunurken, viseral metastazlı hastalarda bu süre kısalmıştır. Bu bulgu daha önceki literatür verileriyle uyumludur. Metastaz bölgelerinin sayısına göre sağkalım analizinde, PS'ler arasında anlamlı fark saptanmazken 18.ayda ki GS'leri değerlendirildiğinde izole metastazları olanlarda %61.3, iki tane metastaz bölgesi olanlarda %32.8, üç metastaz bölgesi olanlarda %59.0 ve ≥ 4 olanlarda ise %30.1 bulundu ($p=0.022$). Yumuşak doku ve izole organ metastazları olanların prognozunu iyi olduğu literatür bilgisiyle korele bir bulgudur.⁵⁵

Kapesitabin'in MMK'de kullanıldığı faz II ve III çalışmalarda beyin metastazı bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.^{52,55,57,60,61,65} Birkaç vaka raporunda MMK'de beyin metastazlı olgularda başarılı sonuçlar gösterilmiştir.⁷⁵⁻⁷⁹ Çalışma grubumuzda 20 hastada beyin metastazı vardı. Ortanca PS 7.3 ay (1.8-26.7 ay) bulundu. 11 hastada EAS gelişirken (5 hastada grade 3 EAS, 4 hastada grade 2 EAS, 2 hastada grade 1 EAS), 1 hastada grade 2 mukozit görüldü. Beyin metastazı olan ve olmayan grup arasında anlamlı PS ve GS farkı olmaması kapesitabinin beyin metastazlarında da etkili ve güvenli bir şekilde kullanılabileceğini göstermektedir.

Çalışma grubumuzda kapesitabin tedavisinin ≤ 3 . basamak olarak verildiği hastalarda PS 6. ayda %33.7, 4. basamak ve sonrasında verilenlerde ise %68.5 olarak bulundu ($p=0.004$). Bu bulgu, kapesitabinin ileri basamakta verilen hasta grubundaki meme kanserinin yavaş seyirli ve hormon reseptörü pozitif olmasından kaynaklanmaktadır. Kapesitabinin erken basamakta verildiği hasta grubunda tümör hızlı seyirli ve hormon reseptörü negatiftir.

MMK tedavisinde ana amaç yaşam süresini uzatmaktır. Az olmasına rağmen yaşam süresine katkıda bulunan tedaviler ilk basamaklarda kullanılmalıdır. Örneğin gemsitabin ve paklitaksel tedavisi GS ve nükse kadar olan zaman konusunda anlamlı iyileşmeler sağlamıştır. Bu da ilk basamakta bu kombinasyon tedavisinin düşünülebileceğini göstermektedir. Yine Dosetaksel ve kapesitabin kombinasyonunun MMK'de bilinen en iyi yanıt oranına sahip dosetaksele üstün bulunmasıyla bu tedavi rejiminin MMK'de erken dönemde kullanılabileceği anlaşılmıştır.⁶⁵ MMK'de kapesitabin birinci basamakta dosetaksel dışında paklitaksel, vinorelbin, gemsitabin ve bevacizumab ile kombine olarak kullanılmıştır.^{56,66-69} Kombine tedavide tüm yanıt oranları %30,2-68 ve ortanca GS süresi 10-29.9 ay arasında saptanmıştır.

Sonuç olarak, MMK'de tedavi seçimi hasta ve tümör özelliklerine göre yapılır.⁴⁰ Tedavinin amacı yaşam süresini uzatarak yaşam kalitesini maksimumda tutabilmektir.²⁰ Kapesitabin oral kullanılabilmesi, yan etkilerinin az olması ve yaşam kalitesini bozmama özelliğiyle MMK'de etkili ve iyi bir seçenektir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Kapesitabin MMK nedeniyle önceden antrasiklin ve taksan gibi birçok kemoterapi rejimi almış ve bunlar altında progresyon göstermiş hastalarda etkili ve güvenli bir ilaçtır.
- Kapesitabin beyin metastazları olan MMK'li hastalarda da diğer viseral bölge metastazlarında olduğu gibi etkilidir. Farklı bir yan etki gözlenmemiştir.
- Kapesitabin tedavisi sonrası EAS gelişen hastaların prognozu daha iyi olmuştur.
- Kapesitabin tedavisinden sonra hipertrigliseridemi görülebilmektedir. Tedaviye başlamadan önce serum trigliserid düzeyi görülmeli ve her 2 veya 3 kürde bir takip edilmelidir. Yüksek olan hastaların tedavisinde fibratlar tercih edilmelidir.
- Kapesitabinin ileri basamakta verilen hasta grubunda meme kanserinin yavaş seyirli ve hormon reseptörünün pozitif olmasından dolayı PS daha iyi olabilir.
- Kapesitabin, oral kullanılması, yan etkilerinin az olması ve yaşam kalitesini bozmaması nedeniyle MMK'de iyi bir tedavi seçeneğidir. Diğer ajanlarla kombinasyon çalışmaları devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Gairard B, Matheson C, Schaffer P, ve ark.. Breast cancer: epidemiology, risk factors, screening. Rev Pract 1998;48:21-27.
2. Parker SL, Tong T, Bolden S, ve ark.. Cancer statistics 1996. CA Cancer J Clin 1996;65:5-27.
3. Black RJ, Bray F, Ferlay J, ve ark. Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1998. Eur J Cancer 1997;33:1075-1107.
4. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, ve ark. Cancer statistics, 2004. CA Cancer J Clin 2004;54:8-29.
5. T.C. Sağlık Bakanlığı; Kadınlarda en çok görülen on kanser türü,1999, www.saglik.gov.tr.
6. Mamounas EP. Paclitaxel (T) following doxorubicin/ cyclophosphamide (AC) as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: Results from NSABP B-28. Proc Am Soc Clin Oncol 22:4 (abstr 12), 2003
7. Piccart MJ: New data on chemotherapy in the adjuvant setting. Breast 12:S4 (suppl 1, abstr S5), 2003
8. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, ve ark. Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. J Clin Oncol 2003;21:3357-3365.
9. Kamby C, Vejborg I, Kristensen B, ve ark. Metastatic pattern in recurrent breast cancer. Special reference to intrathoracic recurrences. Cancer 1988;62:2226-2233.
10. Tomin R, Donegan WL. Screening for recurrent breast cancer--its effectiveness and prognostic value. J Clin Oncol 1987;5:62-67.

11. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, ve ark. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2002. *J Clin Oncol* 2002;20:3317-3327.
12. Goss PE, Ingle JN, Martino S, ve ark. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:1793-1802.
13. Kamby C, Rose C, Ejlertsen B, ve ark. Stage and pattern of metastases in patients with breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987;23:1925-1934.
14. Bloom HJ. The natural history of untreated breast cancer. *Ann N Y Acad Sci* 1964;114:747-754.
15. Fidler IJ. Critical determinants of metastasis. *Semin Cancer Biol* 2002;12:89-96.
16. Fidler IJ. Critical factors in the biology of human cancer metastasis: twenty-eighth G.H.A. Clowes memorial award lecture. *Cancer Res* 1990;50:6130-6138.
17. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of breast. *Lancet* 1889;1:571-573.
18. Perez EA. Current management of metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 1990; 26 (Suppl 12): 110.
19. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;5-15.
20. Smith I. Goals of treatment for patients with metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 2006;33:2-5.

21. Buzdar AU. Endocrine therapy in the treatment of metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 2001;28:291-304.
22. Stein RC, Dowsett M, Hedley A, ve ark. The clinical and endocrine effects of 4-hydroxyandrostenedione alone and in combination with goserelin in premenopausal women with advanced breast cancer. *Br J Cancer* 1990;62:679-683.
23. Nicolini A, Carpi A. Advanced breast cancer: an update and controversies on diagnosis and therapy. *Biomed Pharmacother* 2003;57:439-446.
24. Hietanen P, Miettinen M, Makinen J. Survival after first recurrence in breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986;22:913-919.
25. Insa A, Lluch A, Prosper F, ve ark. Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer: analysis of 439 patients. *Breast Cancer Res Treat* 1999;56:67-78.
26. Vincent MD, Powles TJ, Skeet R, ve ark. An analysis of possible prognostic features of long term and short term survivors of metastatic breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986;22:1059-1065.
27. Engel J, Eckel R, Aydemir U, ve ark: Determinants and prognoses of locoregional and distant progression in breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:1186-1195.
28. Clark GM, Sledge GW, Jr., Osborne CK, ve ark. Survival from first recurrence: relative importance of prognostic factors in 1,015 breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1987;5:55-61.
29. Goldhirsch A, Gelber RD, Castiglione M. Relapse of breast cancer after adjuvant treatment in premenopausal and perimenopausal women: patterns and prognoses. *J Clin Oncol* 1988;6:89-97.

30. Perez JE, Machiavelli M, Leone BA, ve ark. Bone-only versus visceral-only metastatic pattern in breast cancer: analysis of 150 patients. A GOCS study. Grupo Oncologico Cooperativo del Sur. *Am J Clin Oncol* 1990;13:294-298.
31. Nabholz JM, Slamon D. New adjuvant strategies for breast cancer: meeting the challenge of integrating chemotherapy and trastuzumab (Herceptin). *Semin Oncol* 2001;28:1-12.
32. Hortobagyi GN: Can we cure limited metastatic breast cancer? *J Clin Oncol* 2002;20:620-623.
33. DiStefano A, Yong Yap Y, Hortobagyi GN, ve ark. The natural history of breast cancer patients with brain metastases. *Cancer* 1979;44:1913-1918.
34. Zinser JW, Hortobagyi GN, Buzdar AU, ve ark. Clinical course of breast cancer patients with liver metastases. *J Clin Oncol* 1987;5:773-782.
35. Yamamoto N, Watanabe T, Katsumata N, ve ark. Construction and validation of a practical prognostic index for patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:2401-2408.
36. El-Helw L, Coleman RE. Reduced dose capecitabine is an effective and well-tolerated treatment in patients with metastatic breast cancer. *Breast* 2005;14:368-374.
37. Solomayer EF, Diel IJ, Meyberg GC, ve ark. Metastatic breast cancer: clinical course, prognosis and therapy related to the first site of metastasis. *Breast Cancer Res Treat* 2000;59:271-278.
38. Kang Y, Siegel PM, Shu W, ve ark. A multigenic program mediating breast cancer metastasis to bone. *Cancer Cell* 2003;3:537-549.
39. Kamby C, Andersen J, Ejlersen B, ve ark. Histological grade and steroid receptor content of primary breast cancer--impact on prognosis and possible modes of action. *Br J Cancer* 1988;58:480-486.

40. Gralow JR. Optimizing the treatment of metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005;89:9-15.
41. Hortobagyi GN. Treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 1998;339:974-984.
42. Koenders PG, Beex LV, Kloppenborg PW, ve ark. Human breast cancer: survival from first metastasis. Breast Cancer Study Group. *Breast Cancer Res Treat* 1992;21:173-180.
43. Sawada N, Ishikawa T, Fukase Y, ve ark. Induction of thymidine phosphorylase activity and enhancement of capecitabine efficacy by taxol/taxotere in human cancer xenografts. *Clin Cancer Res* 1998;4:1013-1019.
44. Ishikawa T, Sekiguchi F, Fukase Y, ve ark.. Positive correlation between the efficacy of capecitabine and doxifluridine and the ratio of thymidine phosphorylase to dihydropyrimidine dehydrogenase activities in tumors in human cancer xenografts. *Cancer Res* 1998;58:685-690.
45. Schuller J, Cassidy J, Dumont E, ve ark. Preferential activation of capecitabine in tumor following oral administration to colorectal cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000;45:291-297.
46. Kurosumi M, Tabei T, Suemasu K, ve ark. Enhancement of immunohistochemical reactivity for thymidine phosphorylase in breast carcinoma cells after administration of docetaxel as a neoadjuvant chemotherapy in advanced breast cancer patients. *Oncol Rep* 2000;7:945-948.
47. Miwa M, Ura M, Nishida M, ve ark. Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumours by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. *Eur J Cancer* 1998;34:1274-1281.
48. Poole C, Gardiner J, Twelves C, ve ark.. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics and tolerability of capecitabine (Xeloda) in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2002;49:225-234.

49. Twelves C, Glynne-Jones R, Cassidy J, ve ark. Effect of hepatic dysfunction due to liver metastases on the pharmacokinetics of capecitabine and its metabolites. *Clin Cancer Res* 1999;5:1696-1702.
50. Kurt M, Eren OO, Engin H, ve ark. Tumor lysis syndrome following a single dose of capecitabine. *Ann Pharmacother* 2004;38:902.
51. Roche Pharmaceuticals. Xeloda (capecitabine) package insert. Nutley, NJ;2005
52. Fumoleau P, Largillier R, Clippe C, ve ark. Multicentre, Phase II study evaluating capecitabine monotherapy in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer. *European Journal of Cancer* 2004; 40:536-542.
53. Kurt M, Babaoglu MO, Yasar U, ve ark. Capecitabine-induced severe hypertriglyceridemia: report of two cases. *Ann Pharmacother* 2006;40:328-331.
54. Kurt M, Hayran M, Güler N. Kapesitabin Monoterapisi İle Oluşan Ciddi Hipertrigliseridemi. I. Tıbbi Onkoloji Kongresi, 29 Mart- 2 Nisan 2006, Belek, Antalya, Poster
55. Blum JL, Jones SE, Buzdar AU, ve ark. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:485-493.
56. Miller KD, Chap LI, Holmes FA, ve ark. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:792-799.
57. Blum JL, Dièras V, Lo Russo PM, ve ark. Multicenter, phase II study of capecitabine in taxane-pretreated metastatic breast cancer patients. *Cancer* 2001;92:1759-1768.
58. O'Shaughnessy JA, Blum J, Moiseyenko V, ve ark. Randomized, open-label, phase II trial of oral capecitabine (Xeloda) vs. A reference arm of intravenous

CMF (cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil) as first-line therapy for advanced/metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2001;12:1247-1254.

59. Minea LN, Stanculeanu DL, Cringeanu A, ve ark. Capecitabine monotherapy for elderly patients with metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:797.
60. Reichardt P, Von Minckwitz G, Thuss-Patience PC, ve ark. Multicenter phase II study of oral capecitabine (Xeloda(")) in patients with metastatic breast cancer relapsing after treatment with a taxane-containing therapy. *Ann Oncol.* 2003;14:1227-1233.
61. Wist EA, Sommer HH, Ostenstad B, ve ark. Oral capecitabine in anthracycline- and taxane-pretreated advanced/metastatic breast cancer. *Acta Oncol.* 2004;43:186-189.
62. Blum J, Jones S, Buzdar A. Capecitabine (Xeloda) in 162 patients with paclitaxel pretreated MBC: updated results and analysis of dose modification. *Eur J Cancer* 2001;37:190.
63. Talbot DC, Moiseyenko V, Van Belle S, ve ark. Randomised, phase II trial comparing oral capecitabine (Xeloda) with paclitaxel in patients with metastatic/advanced breast cancer pretreated with anthracyclines. *Br J Cancer* 2002;86:1367-1372.
64. Ahn JH, Kim SB, Kim TW, ve ark. Capecitabine and vinorelbine in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracycline and taxane. *J Korean Med Sci* 2004;19:547-553.
65. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, ve ark. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002;20:2812-2823.

66. Ghosn M, Farhat F, Kattan J, ve ark. Final results of a phase II study of vinorelbine in combination with capecitabine as first line chemotherapy for metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:270.
67. Gradishar WJ, Meza LA, Amin B, ve ark. Capecitabine plus paclitaxel as front-line combination therapy for metastatic breast cancer: a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2004;22:2321-2327.
68. Batista N, Perez-Manga G, Constenla M, ve ark. Phase II study of capecitabine in combination with paclitaxel in patients with anthracycline-pretreated advanced/metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2004;90:1740-1746.
69. Andres R, Mayordomo JI, Lara R, ve ark. Gemcitabine/capecitabine in patients with metastatic breast cancer pretreated with anthracyclines and taxanes. *Clin Breast Cancer* 2005;6:158-162.
70. Seidman AD. Monotherapy options in the management of metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 2003;30:6-10.
71. Hortobagyi GN. Multidrug chemotherapy for metastatic breast cancer: Simultaneous or sequential?. *ASCO* 2003.
72. Hennessy BT, Gauthier AM, Michaud LB, ve ark. Lower dose capecitabine has a more favorable therapeutic index in metastatic breast cancer: retrospective analysis of patients treated at M. D. Anderson Cancer Center and a review of capecitabine toxicity in the literature. *Ann Oncol* 2005;16:1289-1296.
73. Kurt M, Aksoy S, Guler N. Could the hand-foot syndrome after capecitabine treatment be associated with better outcome in metastatic breast cancer patients? *Acta Oncol* 2006;45:625-626.
74. Kara IO, Sahin B, Erkisi M. Palmar-plantar erythrodysesthesia due to docetaxel-capecitabine therapy is treated with vitamin E without dose reduction. *Breast*. 2006;15:414-424.

75. Rogers LR, Remer SE, Tejawani S. Durable response of breast cancer leptomeningeal metastasis to capecitabine monotherapy. *Neuro-oncol* 2004;6:63-64.
76. Wang ML, Yung WK, Royce ME, ve ark. Capecitabine for 5-fluorouracil-resistant brain metastases from breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2001 ;24:421-424.
77. Siegelmann-Danieli N, Stein M, Bar-Ziv J. Complete response of brain metastases originating in breast cancer to capecitabine therapy. *Isr Med Assoc J* 2003;5:833-834.
78. Giglio P, Tremont-Lukats IW, Groves MD. Response of neoplastic meningitis from solid tumors to oral capecitabine. *J Neurooncol* 2003;65:167-172.
79. Hikino H, Yamada T, Johbara K, ve ark. Potential role of chemo-radiation with oral capecitabine in a breast cancer patient with central nervous system relapse. *Breast* 2006;15:97-99.

EK 1: Çalışma Protokolü

Adı ve Soyadı:.....
 Dosya numarası:.....
 Tanı anındaki yaşı:.....
 Menopoz:.....
 Tanı Tarihi:.....
 Tanıdaki Evre:..... T.....N.....M.....

Xeloda öncesi aldığı kemoterapiler

Neoadjuvan Kemoterapi ve kür sayısı:.....

Adjuvan Radyoterapi 1) aldı 2) almadı
 Radyoterapi bölgesi:.....

Adjuvan Kemoterapiler:

- 1).....
- 2).....
- 3).....

Adjuvan hormonoterapi:

- 1).....
- 2).....
- 3).....

Nüks tarihi	Bölge
1-	1-
2-	2-
3-	3-
4-	4-

Metastaz bölgeleri:a-kemik, b-yumuşak doku (lenf bezi, meme, göğüs duvarı), c-beyin, d-akciğer, e-karaciğer, f-plevra, g-periton, h-göz , ı- multiple(açıkla), i- diğer(açıkla)

Xeloda® başlama tarihi:.....

kaçıncı basamakta aldı:.....

doz azaltımı 1) Var, %..... nedeni:.....

2) Yok

kür sayısı:.....

Yan Etkiler:

İştahsızlık ()

Dehidratasyon ()

Stomatit ()

Bulantı ()

Kusma ()

Epigastrik ağrı ()

Akut koroner sendrom ()

Göz bulguları ()

El-ayak sendromu ()

Deri bulguları ()

İshal ()

Kabızlık ()

Xeloda® kullanımına yanıt:.....(CR, PR, SD, PD)

yanıt süresi:.....

ilerleme olmadan yaşam süresi:.....

tüm yaşam süresi:.....

Tel:.....

Adresi:.....

.....

Histolojik tipi:.....

ER:.....

PR:.....

c-erbB2:.....

Grade:.....

Metastatik lenf nodu:.....

Lenfovasküler invazyon:.....

Nekroz:.....

Perinöral invazyon:.....

Perikapsüler invazyon:.....

İntraduktal komponent:.....

Fibrokistik hastalık.....

EK 2: Meme Kanserinde TNM Klasifikasyonu

T-	Tümörün büyüklüğü (en büyük çap)
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör saptanamamış
Tis	Karsinoma in situ intraduktal karsinoma veya lobüler karsinoma in situ veya tümör saptanamamış Paget hastalığı
T1	En büyük çapı 2.0 cm veya daha küçük
T1mic	Mikroinvazivasyonun en büyük çapı ≤ 0.1 cm
T1a	En büyük çapı $0.1 < T \leq 0.5$ cm
T1b	En büyük çapı $0.5 < T \leq 1$ cm
T1c	En büyük çapı $1 < T \leq 2$ cm
T2	En büyük çapı $2 < T \leq 5$ cm
T3	En büyük çapı 5cm'den büyük
T4	Deri veya göğüs duvarına sadece aşağıda tanımlandığı gibi direkt yayılımı olan herhangi bir çapta tümör
T4a	Pektoralis majör kası dışında, göğüs duvarına yayılım
T4b	Meme derisinin ülserasyonu veya ödemi (peau d'orange dahil), veya aynı memede satelit cilt nodülleri
T4c	T4a ve T4b'nin ikiside
T4d	inflamatuvar karsinom
N-	Bölgesel Lenf Nodları
N _x	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemeyebilir (Örn: önceden alındığında..)
N ₀	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Hareketli, ipsilateral aksiller lenf nodu metastazı
N2	İpsilateral birbirine veya başka dokulara fikse aksiller lenf nodu metastazı veya aksiller metastaz olmaksızın klinik veya radyolojik olarak görülebilen ipsilateral İM nodal metastazı
N2a	Komşu dokulara yapışık ipsilateral aksiller lenf nodu metastazı
N2b	Aksiller metastaz olmaksızın klinik veya radyolojik olarak görülebilen ipsilateral İM nodal metastaz
N3	İpsilateral infraklaviküler lenf nodu metastazı veya klinik+radyolojik olarak görülebilen ipsilateral İM lenf nodu metastazı + aksiller lenf nodu metastazı veya supraklaviküler lenf nodu metastazı
N3a	İpsilateral infraklaviküler lenf nodu metastazı + aksiller lenf nodu metastazı
N3b	Klinik+radyolojik olarak görülebilen ipsilateral İM lenf nodu metastazı + aksiller lenf nodu metastazı
N3c	Supraklaviküler lenf nodu metastazı
pN-	Bölgesel Lenf Nodları
pNx	Bölgesel lenf bezi metastazı değerlendirilemeyebilir
pN0	Bölgesel lenf bezi metastazı yok
pN0(i-)	Bölgesel lenf nodu metastazı yok, 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 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 aksilleer tutulum olmaksızın İM lenf nodlarında klinik +radyolojik olarak görüntülenebilen tutulum
pN2a	4-9 aksiller lenf nodu metastazı, en küçük tümör infiltrasyon alanı >2.0 mm
PN2b	Aksiller tutulum olmaksızın İM lenf nodlarında klinik+ radyolojik olarak belirgin olan tutulum
pN3	10 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı veya infraklaviküler lenf nodu metastazı veya klinik +radyolojik 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 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 aksilleer lenf nodu metastazı
pN3c	Supraklaviküler lenf nodu metastazı
M-	Uzak Metastaz
M _x	Uzak metastazların olup olmadığı değerlendirilemiyor
M ₀	Uzak metastaz yok
M ₁	Uzak metastaz var (aynı taraf supra klavikuler lenf nodu dahil)

Meme kanserinde TNM klasifikasyonuna göre evreleme

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I	T1*	N0	M0
Evre IIA	T0	N1	M0
	T1*	N1	M0
Evre IIB	T2	N0	M0
	T2	N1	M0
Evre IIB	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
Evre IIIA	To veya T1* veya T2	N2	M0
	T3	N1 veya N2	M0
Evre IIIB	T4	N0 veya N1 veya N2	M0
Evre IIIC	Herhangi bir T	N3	M0
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1