Dosetaksel Tedavisi Sırasında Nötropenik Ateş, Deri ve Göz Toksisitesi Gelişen Metastatik Prostat Kanseri Bir Olgu

Neutropenic Fever, Skin and Eye Toxicities Develops During Docetaxel Treatment in Metastatic Prostate Cancer: A Case Report

Dr. Erdem Şen, Dr. İrem Öner, Dr. Özlem Ata

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye

Öz

Prostat kanseri erkeklerde en yaygın görülen tümörlerden biridir. Dosetaksel ve prednizon tedavisi kastrasyon dirençli prostat kanseri hastalarında standart tedavi olarak kabul edilmektedir. Dosetaksel tübülün depolimerizasyonunu engelleyerek, mikrotübüllerin stabilizasyonu yoluyla antitümör etki gösteren taksan grubu kemoterapötik ilaçtır. Dosetaksel tedavisinin sistemik yan etkilerinin yanında deri ve göz toksisitelerine yol açtığı da bildirilmiştir. Üç haftalık rejimlerden ziyade haftalık dosetaksel tedavisi ile deri ve göz toksisiteleri daha sık görülmektedir. Biz metastatik prostat kanserli hastalarda sık kullanılan dosetaksel kemoterapi tedavisi ile ilişkili nötropeni, deri ve göz toksisiteleri gelişen olgumuzu sunmak istedik.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, konjonktivit, dosetaksel

Abstract

Prostate cancer is one of the most common tumors in men. Docetaxel and prednisone treatment are accepted as standard therapy in castration-resistant prostate cancer patients. Docetaxel is a chemotherapeutic drug of the taxane group that inhibits depolymerization of tubulin and has an antitumoral activity through stabilization of microtubules. It has also been reported that docetaxel therapy lead to cutaneous and eye side effects besides systemic side effects. Skin and eye toxicities are more common with weekly docetaxel treatment than three-week regimens. We would like to present our case of neutropenia, eye and skin toxicities with docetaxel chemotherapy treatment which is commonly used in metastatic prostate cancer patients.

Keywords: Prostate cancer, conjunctivitis, docetaxel

Giriş

Prostat kanseri erkeklerde en yaygın görülen tümörlerden biridir (1). Gelişmiş ülkelerde erkek kanserlerinin %15'ini oluştururken, gelişmekte olan ülkelerde bu oran %4 olarak ifade edilmektedir (2). Ülkemizde ise yüz binde 37,6 insidans ile erkeklerde en sık görülen ikinci kanser olarak bildirilmektedir (3).

Dosetaksel tübülün depolimerizasyonunu engelleyerek, mikrotübüllerin stabilizasyonu yoluyla antitümör etki gösteren taksan grubu kemoterapötik ilaçtır. Dosetaksel tedavisi ile nötropeni, sıvı retansiyonu, hipersensitivite reaksiyonları, periferik nöropati gibi sistemik yan etkiler görülmektedir. Sistemik yan etkilerinin yanında kutanöz ve göz toksisitelerine yol açtığı da bildirilmiştir. Deride görülen yan etkiler çok çeşitli olmakla beraber fotosensitivite, infüzyon bölgesi reaksiyonları, alopesi, tırnak değişiklikleri, el-ayak sendromu (EAS), lupus benzeri döküntü ve radyasyon geri çağırma (recall) fenomeni şeklinde görülebilmektedir (4). Gözde ise konjonktivit, epifora, gözyaşı salgısının aşırı üretilmesi gibi yan etkilere yol açabildiği bildirilmiştir (5,6).

Biz bu çalışmamızda kastrasyona dirençli prostat kanseri (KDPK) tedavisinde sık olarak kullandığımız dosetaksel tedavisine bağlı deri ve göz toksisiteleri gelişen olgumuzu sunduk.

Olgu Sunumu

Yetmiş dört yaşında erkek hasta dış merkez üroloji kliniğinde metastatik prostat adenokarsinomu tanısı, androjen deprivasyon tedavisi (ADT) ile takip edilmekte iken tedavisinin 2. yılında prostat spesifik antijen (PSA) değerlerinde artış olması nedeni ile kliniğimize başvurdu. PSA: 60 ng/dL (Ardışık 2 tetkikte >%50 artış mevcuttu), total testosteron: 0,07 ng/dL saptandı. Evreleme tetkiklerinde kemik ve intraabdominal lenfadenopati (LAP) metastazları saptandı. KDPK olarak kabul edildi. İleri yaş ve komorbiditeleri nedeni ile hastaya ADT'ye ilaveten haftalık dosetaksel ve prednisolon tedavisi başlandı. Hastanın tedavisi komplikasyonsuz bir şekilde devam ederken 8. haftada acil servisimize sağ gözde kanama, nötropenik ateş nedeni ile başvurdu. Servisimize yatırılarak antibiyoterapi, filgrastim ve diğer destek tedavileri verildi. Hastanın her iki gözde yanma,

batma, gözyaşı salgısında artış, sol gözde kanama şikayetleri olması nedeni ile göz hastalıkları bölümüne konsülte edildi. Dosetaksel kemoterapi tedavisine bağlı kimyasal konjonktivit düşünüldü. Konjonktivit nedenleri açısından değerlendirilen hastada bu duruma yol açabilecek ek bir neden saptanamadı. Topikal suni gözyaşı, antibiyotik, steroid tedavileri verildi. Tedavisinin 5. gününde göz bulguları geriledi. Hastada ayrıca bilateral el dorsal yüzlerde daha belirgin olmak üzere hafif eritemli, skuamli, hafif ödemli deri lezyonları da mevcuttu. Deri kuruluğu, ellerde belirgin olmak üzere tırnak değişiklikleri mevcuttu. Kliniği tipik olarak EAS şeklinde değildi (Resim 1, 2, 3, 4). Hastaya ayırıcı tanı açısından deri biyopsisi yapılması önerildi, ancak hasta bu işlemin yapılmasını kabul etmedi. El sırtında belirgin lezyonlara dermatolojik tedavisi açısından nemlendirici krem, topikal steroid verildi. Dosetaksel kemoterapi tedavisi öncesinde hastada dermatolojik ve göz hastalıkları açısından

herhangi bir problem yoktu. Hastamızın servisimizde gerekli tedavileri yapıldıktan sonra taburcu edildi. KDPK açısından yanıt değerlendirilmesinde PSA: 25 ng/dL saptandı. Radyolojik olarak intraabdominal LAP boyutlarında regresyon vardı. Hastada radyolojik ve biyokimyasal yanıtının olması nedeni ile tedavinin devamı önerildi. Hasta tedaviyi reddetti. ADT tedavisi devam eden hastanın takibinde 7. ayında PSA: 75 ng/dL saptandı. Radyolojik olarak stabil bulgular mevcuttu. Biyokimyasal progresyon olarak kabul edildi. Hastaya ikinci sıra abirateron ve prednisolon tedavisi başlandı. Abirateron ve prednisolon tedavisi altında herhangi bir göz, deri, hematolojik toksisite gözlemlenmedi. Hastanın tedavisi devam ediyor. Hastadan olgu sunumunda kullanılmak üzere bilgileri onayı ile alınmıştır.

Resim 1. Bilateral konjonktivalarda hiperemi, göz çevresinde skuamlar, sol gözde kanama

Resim 3. Sol gözde daha belirgin konjonktival kanama, hiperemi, skuamlar

Resim 2. Bilateral el dorsal yüzlerde belirgin el-ayak sendromu (eritem, deskuamasyon)

Resim 4. Bilateral el dorsal yüzlerde belirgin el-ayak sendromu (eritem, deskuamasyon) ve tırnak değişiklikleri

Tartışma

Dosetaksel monoterapi veya diğer kemoterapötik ajanlar ile kombine olarak meme kanseri, prostat kanseri, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, mide kanseri, baş ve boyun kanserleri gibi birçok solid tümörün tedavisinde kullanılmaktadır. Dosetaksel *Taxus baccata* isimli porsuk ağacından elde edilen bir kemoterapötik ilaçtır. Dosetaksel genellikle üç haftada bir uygulanan bir ajandır. Ancak haftada bir veya iki haftada bir de uygulanabilmektedir. Dosetaksel tedavisi ile nötropeni, sıvı retansiyonu, hipersensitivite reaksiyonları, periferik nöropati gibi sistemik yan etkiler genellikle daha ön plandadır (Tablo 1). Dosetaksel tedavisi ile kutanöz yan etkiler ortaya çıkabildiği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (4,7). Dosetaksel kullanımı ile en sık görülen kutanöz yan etkiler alopesi, EAS, fiks plak eritrozidestezisi, tırnak değişiklikleridir. EAS el ve ayaklarda bilateral, simetrik yerleşim gösteren eritemden, deskuamasyon gösteren ödemli plaklara kadar değişen klinik tablolarla karşımıza çıkabilir (8). EAS klinik pratiğimizde genellikle lipozomal doksorubisin, kapesitabin, taksan, floropirimidin tedavileri ile ilişkili olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunların dışında birçok kemoterapi tedavisi ile ilişkili de EAS görülebilmektedir. Dosetaksel diğer kemoterapi tedavileri ile kombinasyon şeklinde verildiğinde EAS riski artmaktadır. Dosetakselin tek başına kemoterapi tedavisi olarak verildiğinde EAS insidansı %1 ve altında olduğu bildirilmiştir (9,10). EAS gelişen hastalarda

Tablo 1. Dosetaksel tedavisi ile görülebilen yan etkiler

Miyelosüpresyon	Transaminit
Febril nötropeni	Diyare
Hipersensitivite reaksiyonları	Fotosensitivite
Sıvı retansiyonu	Radyasyon geri çağırma (recall) fenomeni
Tırnak toksisiteleri	İnfüzyon bölgesi reaksiyonları
Bitkinlik	Akciğer enfeksiyonları
Nöropati	Kardiyak aritmiler
Alopesi	Miyalji, artralji

Tablo 2. Lakrimasyon bozukluğu ve konjonktivite yol açabilen kemoterapötik ilaçlar

Göz toksisitesi	Kemoterapötik ilaçlar
Lakrimasyon bozukluğu	Dosetaksel
	Doksorubisin
	Flourourasil
	Oksaliplatin
	Paklitaksel
Konjonktivit veya göz irritasyonu	Arsenik trioksit
	Sitarabin
	Dosetaksel
	Ifosfamid
	Metotreksat
	Mitoksantron
	Oksaliplatin
	Epirubisin

genellikle ilk olarak avuç içi ve ayak tabanlarında karıncalanma görülmektedir. Sonrasında ödem, hassasiyet, uyuşma hissi, kuruluk, simetrik eritem ve deskuamasyon gelişmektedir. Genellikle avuç içi ve ayak tabanlarında görülmekle beraber el veya ayak sırtında da lezyonlar görülebilmektedir. Bizim olgumuzda görülen lezyonlar bilateral ve simetrik olarak el sırtında yerleşen hafif eritemli, skuamlı plaklar şeklindeydi. Ellerde avuç içi etkilenmemekle beraber lezyonlar bilateral el sırtında daha belirgindi. Ayak bölgesi etkilenmemişti. Klinik durum tipik olarak EAS şeklinde değildi. Olgumuzda kontakt dermatit şüphesi uyandırabilecek bir temas öyküsü yoktu. Dosetaksel kemoterapi tedavisi monoterapi olarak verilmişti. Hastamızda el dorsal yüzeyine intravenöz ilaç uygulama öyküsü yoktu. Lezyonlar bilateral el dorsal yüzeylerinde olması nedeni ile ekstrasvazasyon reaksiyonu hastamızda düşünülmemiştir. Deri toksisiteleri başlangıç zamanı değişmekle beraber genellikle kemoterapi tedavisinin ilerleyen hafta veya aylarında ortaya çıktığı bildirilmiştir (8). Kemoterapi tedavilerinin kümülatif etkisine bağlı olarak tedavinin ilerleyen dönemlerinde görülmektedirler. Ancak tedavinin erken dönemlerinde de görülebildiği rapor edilmiştir (11). Bizim olgumuzda da deri bulguları dosetaksel tedavisinin 8. haftasında görüldü. Bu durum literatürdeki olgularla örtüşmekte ve ilacın kümülatif etkisinin, reaksiyonun ortaya çıkışında rolü olabileceği görüşünü desteklemektedir.

Dosetaksel tedavisi ile gelişen deri toksisitelerinin patogenezi bilinmemektedir. Olgumuzda deri lezyonlarını oluşturabilecek başka bir etiyolojik faktör açısından deri biyopsisi yapılması planlandı, ancak hasta işlemi kabul etmedi.

Olgumuzda görülen nötropeni dosetaksel tedavisinin görülebilen tipik yan etkilerinden biridir. Genellikle 3 haftalık rejimlerle daha sık görülmektedir. Haftalık dosetaksel tedavisi alan olgumuzda, ileri yaş ve kemoterapi tedavisi dışında nötropeni yaratabilecek ek bir faktör saptanmadı. Filgrastim desteği ile miyelosüpresyon kısa sürede geriledi.

Dosetaksel gözyaşından sekrete edilebilen kemoterapötik bir ajandır (Tablo 2). Gözyaşında bulunan dosetaksel; gözde kimyasal konjonktivit, gözyaşı kanallarında kronik enflamasyon, fibrozis ve stenoza yol açabilmektedir (6). Üç haftalık dosetaksel tedavi rejimine nazaran haftalık dosetaksel tedavi rejimi konjonktivit, epifora ve kanaliküler stenoz oluşumuna daha fazla sebebiyet vermektedir (12). Burstein ve ark.'nın (13) yaptığı faz II çalışmada haftalık dosetaksel alan hastalarda epifora, 29 hastanın %50'sinde görüldüğü bildirilmiştir. Dosetaksel tedavisi ile ilişkili konjonktivit, epifora toksisitesi prostat kanseri dışında akciğer, meme, mesane, baş boyun kanserlerinde de görülebilmektedir. Genellikle daha öncesinde kemoterapi almamış hastalarda daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. Tedavisinde suni gözyaşı, topikal steroid kullanılabilir. Erken dönemde kanaliküler stenoz gelişmeden göz doktoru tarafından değerlendirme ve teşhis önem arz etmektedir. İlerleyen olgularda punktoplasti, silikon intübasyon, konjonktivodakriyosistorinostomi gibi cerrahi işlemler gerekebilir (14,15,16,17). Bizim olgumuzda haftalık dosetaksel rejimi alıyordu. Tedavinin ilerleyen haftalarında göz toksisitesi meydana geldi. Konjonktivit ve epifora toksisitesi bilateral idi. Konjonktivit ve sol gözde daha belirgin hasarlanma sonucu kanamada görüldü. Topikal steroid, antibiyotik, suni gözyaşı tedavisine yanıt verdi.

Choukri Elm'hadi ve ark.'nın (18) yapmış olduğu 2016 yılında yayımlanan bir çalışmada 81 olguda orijinal dosetaksel ve 3 ayrı

dosetaksel muadili ilaç toksisiteleri açısından karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaya göre hematolojik yan etkiler, deri toksisiteleri, tırnak değişiklikleri, anormal deri toksisiteleri (orijinal ilaçta hiç görülmeyen), tedaviyi bırakma oranları dosetaksel muadili olan ilaçlarda orijinal ilaca göre daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (18). Orijinal ilaçlarda az veya hiç görülmeyen toksisitelerin muadil ilaçlar ile daha fazla görülmesi, ülkemizdeki mevcut durumlar nedeni ile ilerleyen zamanda karşımıza sık olarak çıkabileceğini düşünmekteyiz. Olgumuzda da bu duruma muadil ilaç uygulamasının neden olmuş olabileceğini düşünüyoruz. Yetmiş dört yaşındaki KDPK olgumuzda haftalık dosetaksel tedavisi ile ilişkili nötropeni, deri ve göz toksisiteleri gelişmiştir. Sık kullandığımız dosetaksel tedavisi ile hematolojik toksisitelerin yanı sıra nadiren olgumuzda olduğu gibi deri ve göz toksisiteleri görülebilmektedir.

Etik

Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen hastadan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: E.Ş., İ.Ö., Ö.A., Konsept: E.Ş., Dizayn: E.Ş., Veri Toplama veya İşleme: E.Ş., İ.Ö., Ö.A., Analiz veya Yorumlama: Ö.A., E.Ş., Literatür Arama: E.Ş., İ.Ö., Yazan: E.Ş.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Jemal A, Bray F, Centre MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90.
2. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe 2008. *Eur J Cancer* 2010;46:765-781.
3. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı: Sağlık istatistikleri yılı 2010. http://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/saglik_istatistikleri_yilligi_2010.pdf.
4. Chew L, Chuen VS. Cutaneous reaction associated with weekly docetaxel administration. *J Oncol Pharm Pract* 2009;15:29-34.
5. Spell DW, Estephan FF, Lin JT, Jones DV Jr. Epiphora induced by intermittent docetaxel (Taxotere) in patients with non-small cell lung cancer. *Cancer Invest* 2003;21:550-552.
6. Esmali B, Valero V, Ahmadi A, Booser D. Canalicular stenosis secondary to docetaxel (Taxotere): a newly recognized side effect. *Ophthalmology* 2001;108:994-995.
7. Ford HE, Yap YS, Miles DW, et al. A phase II study of weekly docetaxel in patients with anthracycline pretreated metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006;58:809-815.
8. Harris CS, Wang D, Carulli A. Docetaxel-associated palmar-plantar erythrodysesthesia: a case report and review of the literature. *J Oncol Pharm Pract* 2014;20:73-80.
9. Benghiat H, Al-Niaimi A. Palmar-plantar erythrodysesthesia secondary to docetaxel chemotherapy: a case report. *J Med Case Rep* 2011;5:80.
10. Farhat MH, El-Saghir NS, Shamseddine Al. Hand foot syndrome with docetaxel: a five case series. *Ann Saudi Med* 2008;28:374-377.
11. Scheithauer W, Blum J. Coming to grips with hand foot syndrome. Insights from clinical trials evaluating capecitabine. *Oncology (Williston Park)* 2004;18:1161-1168.
12. Esmali B, Hortobagyi GN, Esteva FJ, et al. Canalicular Stenosis Secondary to Weekly Versus Every-3-Weeks Docetaxel in Patients with Metastatic Breast Cancer. *Ophthalmology* 2002;109:1188-1191.
13. Burstein HJ, Manola J, Younger J, et al. Docetaxel administered on a weekly basis for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:1212-1219.
14. Varveris H, Delakas D, Anezinis P, et al. Concurrent platinum and docetaxel chemotherapy and external radical radiotherapy in patients with invasive transitional cell bladder carcinoma: a preliminary report of tolerance and local control.
15. Calais G, Bardet E, Sire C, et al. Radiotherapy with concomitant weekly docetaxel for stages III/IV oropharynx carcinoma: results of the 98-02 GORTEC phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:161-166.
16. Kuroi K, Bando H, Sah S, Toi M. Protracted administration of weekly docetaxel in metastatic breast cancer. *Oncol Rep* 2003;10:1479-1484.
17. Tsunoda T, Koizumi T, Hayasaka M, et al. Phase II study of weekly docetaxel combined with cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004;54:173-177.
18. Choukri Elm'hadi, Rachid Tanz, Mohamed Reda Khmamouche, et al. Toxicities of docetaxel: original drug versus generics-a comparative study about 81 cases. *Springer Plus* 2016;5:732.