

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TIBBİ ONKOLOJİ BİLİM DALI

**OKSALİPLATİN ALAN KANSER HASTALARINDA AKCİĞER FİBROZİSİ**

DR. DİDEM TAŞTEKİN

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

**KONYA, 2013**

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TIBBİ ONKOLOJİ BİLİM DALI

**OKSALİPLATİN ALAN KANSER HASTALARINDA AKCİĞER FİBROZİSİ**

DR. DİDEM TAŞTEKİN

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: YRD. DOÇ. DR. TUNÇ GÜLER

**KONYA, 2013**

## TEŐEKKÜR

Yan dal eğitimime sağladıkları katkılarından dolayı tez danışmanım, kıymetli hocam Yrd. Doç. Dr. Tunç Güler'e, değerli hocalarım Prof. Dr. Melih Cem Börüban ve Doç. Dr. Mehmet Artaç'a ve tüm mesai arkadaşlarıma en kalbi teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

### OKSALİPLATİN ALAN KANSER HASTALARINDA AKCİĞER FİBROZİSİ

DR. DİDEM TAŞTEKİN

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2013

#### **Amaç**

Bu çalışmanın amacı oksaliplatin alan kanser hastalarında akciğer fibrozisinin sıklığını ve ilişkili risk faktörlerini araştırmaktır.

#### **Yöntem**

Bu çalışmada 2005 ve 2012 yılları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Onkoloji Bölümü'ne başvurmuş ve adjuvan oksaliplatin temelli kemoterapi (KT) almış çoğu kolon kanserli 190 kanser hastası retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, kanser türü, KT şeması ve kür sayısı kaydedildi. Oksaliplatin temelli KT sırasında veya sonrasında çekilen akciğer tomografileri tedavi öncesi çekilmiş akciğer tomografileri ile karşılaştırıldı.

#### **Bulgular**

Oksaliplatin alan 190 hastanın sadece 1 tanesinde (%0,5) akciğer fibrozisi saptandı. Fibrozis gelişen hasta erkekti. 77 yaşında idi ve olguların için en yaşlı 3 hastadan biri idi. Kolon kanseri nedeni ile 6 kür FOLFOX4 tedavisi almıştı. Bir diğer hastada KT öncesi var olan akciğer fibrozisinde KT sonrasında kötüleşme olmamıştı.

#### **Sonuç**

Bu çalışmadaki tek olgu literatürdeki diğer olgularla birlikte değerlendirildiğinde, klinisyenlerin oksaliplatinin potansiyel akciğer toksisitesini özellikle yaşı ileri, erkek ve önceden akciğer bulgusu olan hastalarda akıldan çıkarmamaları gerektiği söylenebilir.

**Anahtar Kelimeler:** kolon kanseri, oksaliplatin, akciğer toksisitesi, akciğer fibrozisi

## **ABSTRACT**

### **Lung Fibrosis in Cancer Patients Received Oxaliplatin**

#### **Aim**

The aim of the study is to investigate the incidence of the lung fibrosis and associated risk factors in cancer patients receiving oxaliplatin.

#### **Method**

In this study 190 cancer patients, mostly with colon cancer, who admitted to medical oncology clinic of Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty between 2005 and 2012 and received oxaliplatin based chemotherapy were retrospectively evaluated. The age of the patients, gender, cancer type, chemotherapy regimen and number of the cycles were recorded. Computed tomography of the lung taken during or after chemotherapy was compared to the baseline scan carried out prior to starting oxaliplatin based chemotherapy.

#### **Results**

Out of 190 patients who received oxaliplatin, lung fibrosis developed only in one patient (0.5%). The patient was male. He was 77 years old and one of the oldest 3 patients in our case series. He had received 6 cycles of FOLFOX4 for colon cancer. There was no worsening in radiologic findings after chemotherapy in another patient who has lung fibrosis prior chemotherapy.

#### **Conclusion**

When we evaluated the single case in this study together with other patients in the literature, physicians must keep in mind potential lung toxicity of the oxaliplatin, especially in male and older patients and in the ones with prior pathologic lung imaging.

**Keywords:** colon cancer, oxaliplatin, lung toxicity, lung fibrosis

## İÇİNDEKİLER

TABLolar.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. KOLON KANSERİ.....	2
2.2. KOLON KANSERİNDE TEDAVİ.....	2
2.2.1. KOLON KANSERİNDE ADJUVAN TEDAVİ.....	3
2.2.1.1. Adjuvan tedavinin amacı.....	3
2.2.1.2. Adjuvan tedavinin zamanlaması.....	4
2.2.2. 5-FLOROURASİL TABANLI TEDAVİLER.....	4
2.2.2.1. Bolus 5-florourasil/lökoverin.....	4
2.2.2.2. Lökoverin dozu.....	5
2.2.2.3. Tedavi süresi.....	5
2.2.2.4. Bolus veya infüzyon 5-florourasil.....	6
2.2.3. ORAL FLOROPİRİMİDİNLER.....	6
2.2.3.1. Kapesitabin.....	7
2.2.3.2. Tegafur-urasil (UFT) .....	7
2.2.4. OKSALİPLATİN.....	8
2.2.5. İRİNOTEKAN.....	9
2.2.6. BEVASİZUMAB.....	10
2.2.7. SETÜKSİMAB.....	11
2.3. OKSALİPLATİNİN TOKSİK ETKİLERİ.....	11
2.3.1. Nöropati.....	11
2.3.2. Gastrointestinal toksisite ve karaciğer toksisitesi.....	11
2.3.3. Trombositopeni.....	12
2.3.4. Hipersensitife reaksiyonları.....	12
2.3.5. Solunum Toksisitesi.....	12
2.3.6. Diğer.....	12
2.4. ANTİNEOPLASTİK TEDAVİYE BAĞLI AKCİĞER TOKSİSİTESİ.....	12
2.4.1. Patogenez.....	13
2.4.2. Klinik Bulgular.....	13
2.4.3. Tanı.....	15
2.4.4. Ayırıcı Tanı.....	15
2.4.5. Tedavi.....	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	17

4. BULGULAR.....	18
5. TARTIŞMA.....	19
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	26
7. KAYNAKLAR.....	27

## TABLolar

Tablo 2.1. Amerika İntergroup Adjuvan alışması 0089 sonuçları (Haller-2005)

Rejim	Hastalısız sağkalım (%)		Genel sağkalım (%)	
	5 yıl	10 yıl	5 yıl	10 yıl
5-FU/Levamizol	55	45	64	50
5-FU/Yüksek doz Lökoverin	58	47	66	52
5-FU/Düşük doz Lökoverin	60	49	66	52
5-FU/ Lökoverin/ Levamizol	49	68	54	59

Tablo 2.2. Antineoplastik ilaçlarla oluşan akciğer toksisite sendromları

Sendrom	Tanımlama
Akut bronkokonstrüksiyon	Vizing, FEV1'de azalma
İnfüzyon reaksiyonu	İnfüzyondan sonra kısa süre içinde ortaya çıkan akut semptomlar (anjiyoödem, flaşing, kaşıntı, ürtiker, artralji, bronkokonstrüksiyon, dispne, hipotansiyon)
Alveoler kanama	Dispne, bazen hemoptizi, yaygın radyolojik opasiteler, hipoksi
Eozinofilik pnömoni	Dispne, yaygın radyolojik opasiteler, hipoksi and Bronkoalveoler Lavaj (BAL) sıvısında eozinofili (>%20)
Hipersensitivite pnömonisi	Hücre aracılı (Tip IV) gecikmiş hipersensitivite reaksiyonu nedeni ile tedaviden sonraki saatler veya günler içinde ortaya çıkan dispne ve radyolojik opasiteler
İnterstisyel pnömoni (nonspesifik interstisyel pnömoni , organizing pnömoni)	Dispne, öksürük, ateş, diffüz veya fokal radyolojik opasiteler (yani, septal kalınlaşma, buzlu cam, konsoliadasyon)
Nonkardiyojenik pulmoner ödem	Kalp yetmezliği olmadan pulmoner ödem
Kapiller kaçış sendromu	Nonkardiyojenik pulmoner ödem ile birlikte yaygın periferik ödem
Akut akciğer zedelenmesi (ARDS)	Nonkardiyojenik pulmoner ödem + akut enflamasyon bulguları (ateş, BAL sıvısında nötrofil artışı)



Tablo 2.3. Bleomisin ile oluşan akciğer toksisitesinde radyolojik bulgular

Bilateral retiküler veya ince nodüler infiltratlar (%50)
Alveoler dansiteler (%10)
Normal (%10)
Nodüler lezyonlar, bazen kavitasyon (Nadir)
Plevra efüzyon veya adenopati bildirilmedi
Nadiren pnömotoraks

Tablo 3.1. FLOX KT şeması

FLOX				
İlaç	Doz	Uygulama şekli	Süre	Uygulama Zamanı
Florourasil	500 mg/m <sup>2</sup>	IV bolus	2 dakika	1. gün
Folinik asit	500 mg/m <sup>2</sup>	IV infüzyon	2 saat	1. gün
Oksaliptatin	85 mg/m <sup>2</sup>	IV infüzyon	2 saat	1. gün

Tablo 3.2. FOLFOX4 KT şeması

FOLFOX4				
İlaç	Doz	Uygulama şekli	Süre	Uygulama Zamanı
Oksaliptatin	85 mg/m <sup>2</sup>	IV infüzyon	2 h	1. gün
Folinik asit	200 mg/m <sup>2</sup>	IV infüzyon	2 h	1. ve 2. gün
Florourasil	400 mg/m <sup>2</sup>	IV bolus	2 dakika	1. ve 2. gün
Florourasil	600 mg/m <sup>2</sup>	IV infüzyon	22 h	1. ve 2. gün

Tablo 3.3. FOLFOX6 KT şeması

FOLFOX6				
İlaç	Doz	Uygulama şekli	Süre	Uygulama Zamanı
Oksaliptatin	85 mg/m <sup>2</sup>	IV infüzyon	2 h	1. gün
Folinik asit	200 mg/m <sup>2</sup>	IV infüzyon	2 h	1. gün
Flourourasil	400 mg/m <sup>2</sup>	IV bolus	2 dakika	1. gün
Flourourasil	2400 mg/m <sup>2</sup>	IV infüzyon	46 h	1. gün

Tablo 3.4. XELOX KT şeması

XELOX				
İlaç	Doz	Uygulama şekli	Süre	Uygulama Zamanı
Oksaliptatin	130 mg/m <sup>2</sup>	IV infüzyon	2 h	1. gün
Xeloda	1500 mg/m <sup>2</sup>	ağızdan	2 doz	1. ve 14. gün

Tablo 4.1. Olguların demografik ve klinik özellikleri

Klinik Özellikler	Olgu Sayısı (Yüzde)
Yaş	
<60	93 (%49)
≥60	97 (%51)
Cinsiyet	
Erkek	125 (%66)
Kadın	65 (%34)
Kanser türü	
Kolorektal	167 (%88)
Kolon	126
Rektum	41
Diğer	23 (%12)
Pankreas	15

Safra yolları	2
Mide	1
İnce bağırsak	1
Germ hücreli tümör	1
Teratokanser	1
Testis	2
Tedavi	
FLOX	17
FOLFOX4	132
FOLFOX6	17
GEMOX	5
XELOX	19
Kür sayısı	190 (%100)
2	11
3	20 (%10,5)
4	36 (%19)
5	4
6	110 (%58)
7	1
8	5
9	2
12	1
Periferik nöropati	179
Var	70 (%39)
Yok	109 (%61)
Radyoterapi	
Uygulandı	55 (%29)
Uygulanmadı	135 (%71)

Tablo 5.1.Oksaliplatin temelli tedavilere bağı akciğer toksisitesi gelişen olgular

Sayı	Yıl	Yazar	Olgu Sayısı	Cinsiyet/Yaş	Primer Tümör	Tedavi	Kür Sayısı	Tanı	Akciğer Tomografi Bulguları	Sonuç
1	2001	Trisolini	1	E/60	Rektum	Oksaliplatin+5-FU	7	Akut akciğer hasarı	Alt lobları tutan buzlu cam ve alveoler konsolidasyon	İyileşti
2	2002	Gagnadaux	1	K/60	Kolon	FOLFOX	8	Eozinofilik pnömoni	Alt loblarda bilateral nodüler infiltratlar	İyileşti
3	2005	Yague	1	K/68	Kolon	Oksaliplatin	6	İnterstisyel pnömoni	Bilateral interstisyel infiltratlar ve septal kalınlaşma	Öldü
4	2006	Jung	2	E/64	Mide	FOLFOX	2	Pulmoner fibrozis	Bazallerde retiküler opasiteler	İyileşti
				E/75	Mide	FOLFOX	1	Akut interstisyel pnömoni	Bilateral buzlu cam ve septal kalınlaşma	İyileşti
5	2006	Pasetto	1	E/74	Kolon	FOLFOX4	6	-	Lineer ve nodüler dansiteler	Öldü
6	2007	Garrido	1	K/30	Rektum	FOLFOX4	6	Kriptojenik organizing pnömoni	Bilateral alveoler infiltratlar	İyileşti
7	2008	Lobera	2	K/73	Kolon	FOLFOX4	4	İnterstisyel pnömoni, pulmoner fibrozis	Retiküler interstisyel tutulum ve septal kalınlaşma	Öldü
				E/71	Kolon	FOLFOX4	4	İnterstisyel pnömoni, pulmoner fibrozis	-	Öldü
8	2008	Mundt	1	E/66	Kolorektal	FOLFOX	12	Pulmoner fibrozis	Alt loblarda bilateral pulmoner infiltratlar	Öldü
9	2008	Wilcox	3	E/71	Kolorektal	FOLFOX	6	Hipersensitivite	Buzlu cam ve fibrotik infiltratlar	Öldü
				K/77	Kolorektal	FOLFOX	12	İnterstisyel pnömoni	Buzlu cam ve pulmoner infiltratlar	İyileşti
				E/69	Kolorektal	FOLFOX	6	İnterstisyel pnömoni	İnterstisyel pnömoni	İyileşti
10	2009	Muneoka	1	E/82	Kolon	FOLFOX	10	İnterstisyel pnömoni	Buzlu cam	İyileşti
11	2009	Ohori	2	E/69	Kolon	FOLFOX4	10	İnterstisyel akciğer hastalığı	-	İyileşti
				E/72	Kolon	FOLFOX6	11	-	-	İyileşti
12	2009	Pena Alvarez	2	E/62	Kolon	FOLFOX	7	-	-	Öldü
				E/77	Kolon	FOLFOX	7	-	İnterstisyel infiltratlar	İyileşti
13	2010	Lim	1	E/64	Mide	FOLFOX4	8	-	Buzlu cam, interseptal	Öldü

									kalınlaşma	
14	2010	Dahlqvist	1	K/74	Kolon	FOLFOX4	12	Bronşiyolitis oliterans organizing pnömoni	Bilateral retiküler infiltratlar	İyileşti
15	2010	Fekrazad	1	E/47	Rektum	Oksaliplatin/kapesitabin/ Bevasizumab	4	Bronşiyolitis oliterans organizing pnömoni	Bilateral buzlu cam	İyileşti
16	2011	Chan	1	E/65	Kolon	Oksaliplatin/kapesitabin Oksaliplatin/Florourasil	4	Pulmoner fibrozis	-	İyileşti
17	2011	Nakagawa	1	E/71	Rektum	FOLFOX6	11	İnterstisyel pnömoni	-	İyileşti
18	2011	Watkins	1	E/69	Kolon	FOLFOX6	11	Diffüz alveoler zedelenme, pulmoner fibrozis	Bilateral yaygın infiltratlar	Öldü
19	2011	Ryu	2	E/55	Kolorektal	FOLFOX4	12	İnterstisyel pnömoni, pulmoner fibrozis	Buzlu cam	Öldü
				E/73	Kolon	FOLFOX4	9	İnterstisyel pnömoni, pulmoner fibrozis	Buzlu cam	Öldü
20	2012	Pontes	3	K/73	Kolon	FOLFOX7	11	Kriptojenik organizing pnömoni	Bilateral interstisyel infiltratlar ve buzlu cam	Öldü
				E/75	Mide	FOLFOX7	9	-	Bilateral interstisyel infiltratlar ve buzlu cam	Öldü
				E/64	Kolon	FOLFOX7	12	-	Bilateral interstisyel infiltratlar ve buzlu cam	Öldü
21	2012	Hannan	1	E/74	Kolorektal	FOLFOX	6	Diffüz alveoler zedelenme	Pulmoner infiltratlar ve septal kalınlaşma	Öldü
22	2012	Prochilo	1	E/61	Mide	FOLFOX	3	İnterstisyel akciğer hastalığı	Buzlu cam, bilateral plevral efüzyon	İyileşti
23	2012	Lee	1	E/57	Kolon	FOLFOX	9	Organizing pnömoni	Bilateral yama konsolidasyon	İyileşti

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolon kanseri (KK) Amerika Birleşik Devletleri (ABD) verilerine göre en sık tanı konulan üçüncü kanserdir. Kansere bağlı ölüm sıralamasında da üçüncü sırada yer almaktadır (Jemal-2008). Erken tanı olanakları ve tarama yöntemleri ve daha etkin tedavi şekilleri ile son 30 yılda KK'ne bağlı mortalitede azalma sağlanmıştır. KK'nde standart tedavi cerrahi rezeksiyon olmakla birlikte cerrahi sırasında var olan gizli mikrometastazlar nedeniyle hastalık nüksetme eğilimindedir. Bunu engelleyebilmek için son dönemlerde giderek artan oranda adjuvan kemoterapi (KT) kullanılmaya başlanmıştır. Adjuvan KT, primer tümörün uzak dokularda rekürrensini önlemeyi hedefleyerek kür oranını artırmaya çalışan, cerrahi veya radyoterapiyi takiben tam remisyondaki hastalara uygulanan bir KT'dir.

Hem görülme sıklığı ve hem de mortalite açısından ciddi bir sağlık problemi olan KK'nde yapılan ilk adjuvan tedavilerin sonuçları arzu edilen başarıyı sağlamamış, ancak 90'li yıllarda levamizol tedavisine 5-Flourourasil eklenmesinin yaşam süresini uzattığı görülünce KK tedavisinde yeni bir döneme girilmiştir (Moertel-1995). Bundan sonra yapılan çalışmalarla halen kullanmakta olan adjuvan KT rejimlerinin temelleri atılmıştır. Son yıllarda kullanılmaya başlanan yeni ilaçlarla KK mortalitesinde azalma ve sağkalım oranlarında artış sağlanabilmiştir.

Bir platinum türevi olan Oksaliplatinin KK'li hastalarda rezeksiyon sonrası uygulanan floropirimidin temelli adjuvant tedavilere eklenmesinin yaşam süresini uzattığı randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir (Sanoff-2012).

Ancak oksaliplatin verilen hastalarda birçok yan etki görülmektedir. En sık görülen yan etkiler nötropeni, gastrointestinal bulgular ve periferik duysal nöropatidir (<http://www.drugs.com/sfx/oksaliplatin-side-effects.html>). Son yıllarda ilaca bağlı, büyük oranda da kötü seyir gösteren akciğer toksisitesi ve akciğer fibrozis olguları bildirilmeye başlanmıştır.

Bu çalışmada, oksaliplatin tedavisi almış kanser hastalarında tedavi öncesi ve sonrası akciğerin radyolojik görüntüleri karşılaştırılarak oksaliplatine bağlı gelişmiş olması muhtemel akciğer fibrozisi sıklığının ve varsa bu duruma yol açan risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. KOLON KANSERİ**

KK tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. ABD verilerine göre görülme sıklığı bakımından 4. sıradan 3. sıraya yükselmiş, buna karşın kanser ile ilişkili mortalite açısından 2. sıradan 3. sıraya gerilemiştir. Dünya genelinde her yıl bir milyondan fazla yeni vakaya tanı konmaktadır ve bunların yaklaşık olarak yarım milyonu ölümlle sonuçlanmaktadır (Parkin-2002, Jemal-2008). Bütün kanserlerin yaklaşık %10'unu oluşturur. Hayat boyunca KK gelişme riski yaklaşık %6'dır ve bu oran erkeklerde kadınlardan daha yüksektir. Ortalama görülme yaşı 6-7. dekatlardır. Gelişme riski 40 yaşından sonra erkek ve kadınlar için artmaktadır. Sağ kolon yerleşimli olanlar, KK'in büyük kısmını oluşturmaktadır. KK etyolojisinde rol alan faktörler; genetik faktörler (herediter nonpolipozis KK sendromları, Muir-Torre sendromu, ailesel polipozis koli, Gardner sendromu, Turcot sendromu, Peutz-Jeghers sendromu, Cowden sendromu), adenomlar, yüksek yağlı diyet, hayvansal protein içeren kırmızı et tüketimi, obezite, sigara, divertikulozis, inflamatuvar barsak hastalıkları, radyasyon, şistozomiyazis, pernisiyöz anemi, diabet, çölyak hastalığı ve AIDS hastalığıdır (Doğan-2010).

### **2.2. KOLON KANSERİNDE TEDAVİ**

KK'nin standart tedavisi cerrahidir. Operasyonun tipi tümörün lokalizasyonuna bağlıdır. Çıkan kolon ve çekum karsinomlarında ileokolektomi tercih edilirken, peritonla kaplı olmayan rektum bölgesinde klasik abdominoperineal rezeksiyon yapılır. Abdominoperineal rezeksiyon yerine, özenle seçilmiş vakalarda sfinkter koruyucu yaklaşımlar uygulanabilir. Kalın barsağın diğer bölgelerindeki karsinomlar ise anterior rezeksiyon ile tedavi edilir. Operasyon, tutulumu şüpheli lenf nodlarının çıkarımı ile genişletilebilir. İşlem sırasında tümör hücrelerinin ekilmesi ile anostomoz hattında tümör nüksü gelişebilir (Ballinger-2007). KK için cerrahi ile tedavi oranı %92, operasyon sırasında ölüm oranı ise %2'dir. Rektum tümörlerinde ise; tümör küçük, yüzeysel ve iyi diferansiye ve/veya hasta abdominoperineal rezeksiyon için kötü bir aday ise fulgürasyon (hareketli bir elektrotla, etkisi ayarlanan elektrik akımıyla dokuların yakılma işlemi), endoskopik transrektal rezeksiyon ve tam kalınlıkta lokal eksizyon, alternatif tedavi yöntemleridir. Lokal rezeksiyona adjuvan KT eklenebilir (Ballinger-2007). Tek, bazen birden fazla, karaciğer ve diğer organlara uzak metastazda, hastalar metastatik lezyonun cerrahi rezeksiyondan fayda görmüşlerdir (Imamura-2003). Lokalize KK'li hastalarda cerrahi, birincil tedavi yöntemi olarak kalmaya devam etmektedir. Kolon kanserlerinde, serozal tutulum olduğunda veya bölgesel lenf düğümlerinde metastaz olduğunda genellikle adjuvan tedavi önerilir, bu olgularda adjuvan tedavi postoperatif sistemik KT'den oluşur. Adjuvan tedavi mikrometastazları eradike etmek ve cerrahi rezeksiyon sonrası sağkalım süresini artırmak amacıyla kullanılır. Rektum kanserli olgularda ise, transmural hastalık ve/veya

bölgesel lenf düğümlerine metastaz olması durumunda adjuvan tedavi verilir ve pre ya da postoperatif aşamada KT ile kombine radyoterapi şeklinde uygulanır.

## **2.2.1. KOLON KANSERİNDE ADJUVAN TEDAVİ**

### **2.2.1.1. Adjuvan tedavinin amacı**

Küratif rezeksiyon uygulanan KK'li hastalarda cerrahi sırasında var olan gizli mikrometastazlar nedeniyle hastalık nükseder. Postoperatif adjuvan tedavinin amacı işte bu mikrometastazları eradike ederek kür oranını artırmaktır. Adjuvan KT en çok evre III hastalarda etkili bulunmuş olup evre II hastalarda kullanımı tartışmalı olmakla beraber 5-FU temelli KT'nin faydasına ilişkin güçlü kanıtlar vardır. Ancak tedaviye oksaliplatin ilavesinin faydası gösterilememiştir.

KK'nde adjuvan tedavide 5-FU ile yapılan ilk çalışmalarda yararlı bir etki saptanmamıştır. Bundan sonra cerrahi rezeksiyon sonrasında adjuvan tedavinin yararı ilk kez 1980'li yılların sonuna doğru 5-FU'nun, 5-FU aktivitesini artıran lökoverin (LV) ve levamizol ile birlikte kullanımı sonrasında gösterilmiştir.

KK'nde adjuvan KTnin faydalı olduğunu gösteren ilk büyük çalışma National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) C-01 çalışmasıdır. Bu çalışmada Dukes B veya C KK'li 1166 hasta iki gruba ayrılmış, bir gruba sadece cerrahi uygulanmış, diğer gruba cerrahi sonrası BCG veya MOF (semustine, vinkristin, FU) ile nonspesifik immunoterapi uygulanmıştır (Wolmark-1988). MOF tedavisi verilen grupta tek başına cerrahi yapılan veya BCG alan gruba göre 5 yıllık genel sağkalımda anlamlı artış olduğu gösterilmiştir. Ancak 8-10 yıl sonra bu sağkalım avantajının ortadan kalktığı saptanmıştır (Smith-2004).

1990'ların başında yapılan ve sağkalımı %10-20 artırdığını gösteren bir çalışma ile evre III KK'nde cerrahi rezeksiyon sonrası 5-FU/levamizolün 12 ay kullanımı standart tedavi hale gelmiştir (Moertel, 1990). North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) çalışmasında Dukes B veya C KK'li 401 hastada, 5-FU'ya levamizol eklenmesinin faydalı olduğu gösterilmiştir (Moertel-1995). Ancak daha sonra 5-FU/levamizol kombinasyonunun 5-FU/LV kombinasyonuna göre daha zayıf olduğunun gösterilmesi (Porschen-2001, Wolmark-1999) ve levamizole bağlı multifokal serebral demiyelizan sendrom gelişimi (Kimmel-1995, Chen-1994, Savarese-1996) nedeniyle adjuvan tedavide levamizol kullanımı terk edilmiştir.

Modern adjuvan KT çağında yapılan çalışmalar 5-FU/LV'in, tek başına cerrahiye ve MOF'a (Wolmark-1993) üstün olduğunu göstermiş ve bu tedavi yeni ilaçlar bulunana kadar 10 yıl boyunca değişmeden devam etmiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda 5-FU/LV gövdesine oksaliplatin ve irinotekan eklenmesinin sağkalımı artırdığını göstermiştir. Bu yeni ilaçların etkinliğini değerlendiren 6 faz III çalışmadan sonra yapılan bir metaanaliz, adjuvan tedavide 3 yıllık hastalıksız sağkalım oranının 5 yıllık sağkalımı çok doğru bir şekilde



yansıttığını gösterince bundan sonra yapılan çalışmalar buna göre düzenlenmiş ve FDA da ilaç etkisini değerlendirirken 3 yıllık hastaliksız sağkalım oranını esas almıştır (Sargent-2005).

### **2.2.1.2. Adjuvan tedavinin zamanlaması**

Tipik olarak cerrahi uygulanan hastanın iyileşmesini takiben adjuvan KT'ye başlanır. Başlangıç zamanı için optimum süre konusunda bir konsensus bulunmamaktadır. ASCO ve National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de bir süre önerisinde bulunmamaktadır. Ancak çalışmalarda adjuvan KT genellikle cerrahi rezeksiyondan sonraki 6-8 hafta içinde başlanmaktadır. Pratik uygulamada ise cerrahi ve KT başlangıcı arasındaki süre genellikle 8 haftadan daha uzundur. Bu gecikmenin nedeni tam belli değildir ancak ana neden cerrahiden sonra iyileşmenin beklenmesidir (Bayraktar-2010, Gibbs-2008, Hendren-2010). Bu gecikmenin sağkalım üzerine bir etkisinin olup olmadığı belli değildir. Bu konuda çelişkili sonuçları olan retrospektif çalışmalar vardır, ancak randomize çalışma bulunmamaktadır. Genel olarak adjuvan KT'nin mümkünse cerrahiden sonraki 8 hafta içinde başlanması uygun gibi görünmektedir. 2 aydan daha geç başlanması tedavi etkinliğini azaltıyor olabilir, ancak kesin süre bilinmemektedir.

## **2.2.2. 5-FLOROURASİL TABANLI TEDAVİLER**

### **2.2.2.1. Bolus 5-florourasil/lökoverin (5-FU/LV)**

5-FU ile LV arasında sinerjik etki olduğunu gösteren prelinik çalışmalardan sonra 5-FU/LV kombinasyonu klinik çalışmalarda kullanılmaya başlanmıştır (Wolmark-1988, Wolmark-1993, Zaniboni-1998, IMPACT-1995, Francini-1994, O'Connell-1997, O'Connell-1998). Bu iki ilaç timidilat sentetaz ile birleşerek üçlü stabil bir yapı oluşturur ve böylelikle bu enzim uzunca bir süre 5-FU tarafından inhibisyona uğratılmış olur (Pinedo-1988).

3 çalışma bolus 5-FU'nun evre III KK'de cerrahi sonrası standart adjuvan tedavi haline gelmesini sağlamıştır:

1. NSABP C-03 çalışması (Wolmark-1993): 5-FU + yüksek doz LV, MOF KT'sine üstün bulunmuştur.
2. NCCTG çalışması (O'Connell-1997): aynı fayda düşük doz LV ile de sağlanmıştır.
  - o 317 hasta (yüksek risk evre II veya evre III KK)
    - 1. Grup: izlem
    - 2. Grup: 6 kür 5-FU (425 mg/m<sup>2</sup>) + LV (20 mg/m<sup>2</sup>), ilk 5 gün boyunca her gün, 4-6 haftada bir (Mayo rejimi).

3. IMPACT (International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials) çalışması (IMPACT-1995)

- İtalya, Kanada ve Fransada yapılmış ayrı 3 çalışmada yer alan cerrahi rezeksiyon uygulanmış Dukes B veya C KK'li toplam 1526 hasta,
  - 1. Grup: izlem
  - 2. Grup: ayda bir 5-FU (375 to 400 mg/m<sup>2</sup>/gün) + yüksek doz LV (200 mg/gün), ilk 5 gün boyunca her gün, 6 kür
- Ölümde %22 azalma (3 yıllık genel sağkalım %83'e %78)

Bundan sonra yapılan çalışmalar optimum LV dozu, tedavi süresi (6 ay veya 12 ay) ve 5-FU verilmiş şekli (infüzyon veya bolus) üzerine odaklanmıştır.

#### 2.2.2.2. Lökoverin dozu

Birçok çalışma yüksek dozun düşük doz üzerine bir üstünlüğü olmadığını göstermiştir (O'Connell-1998, Haller-2005, QUASAR-2000, Dencausse-2002). Amerikadaki en büyük çalışmada (US Intergroup study (INT) 0089) (Haller-2005) evre II veya III KK'li 3759 hasta 4 gruba ayrılmış ve gruplar arasında hastalıksız sağkalım veya genel sağkalım açısından bir fark bulunmamıştır (Tablo 2.1).

1. 5-FU/levamisole, 12 ay
2. Mayo rejimi, 6-8 ay
  - 5-FU (425 mg/m<sup>2</sup>) + düşük doz LV (20 mg/m<sup>2</sup>/gün), ilk 5 gün, her 4-5 haftada bir
3. Roswell Park rejimi, 4 kür
  - Haftada bir 5-FU + yüksek doz LV (her iki ilaç 500 mg/m<sup>2</sup>/hafta, 8 haftanın 6'sında)
4. 5-FU/levamizol + düşük doz LV

Mayo ve Roswell Park rejimi arasında etkinlik açısından bir fark bulunmazken toksisite açısından farklılıklar bulunmuştur. Mayo rejimindeki 5 gün bolus tedavisi kadınlarda erkeklere göre, yaşlılarda daha genç olanlara göre daha toksik ve ishal başta olmak üzere toksisite daha fazla bulunmuştur. Bu nedenle eğer bolus 5-FU/LV verilecek ise Roswell Park rejimi tercih edilir olmuştur.

#### 2.2.2.3. Tedavi süresi

5-FU/LV içeren 12 aylık adjuvan tedavinin 6-8 ay süreli adjuvan tedaviye bir üstünlüğünün olmadığı en az 3 çalışmada gösterilmiştir (O'Connell-1998, Haller-2005, Dencausse-2002). Cochrane derlemesinde de kısa süreli (3-6 ay) tedavi, daha uzun süreli (9-12 ay) tedavi ile kıyaslandığında nüksüz ve genel yaşam süresinin kısalmadığı sonucuna varılmıştır (Des Guetz-2010). Ancak tedavi süresinin 6 aydan daha kısa tutulması ile ilgili bir öneri bulunmamaktadır. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 6 aylık adjuvan KT'yi tavsiye etmektedir.

#### **2.2.2.4. Bolus veya infüzyon 5-florourasil**

A5-FU'nun bolus yerine infüzyon şeklinde verilmesi etkide herhangi bir azalma yapmazken yan etki sıklığını azaltmaktadır (Chau-2005, Poplin-2005, Carrato-2006, Köhne-2013). PETACC-02 çalışması (Köhne-2013) 24 haftalık Mayo rejimini (düşük doz, bolus 5-FU + LV, günde bir ve 5 gün) 24 haftalık yüksek doz infüzyon 5-FU ile (LV ile veya LV olmadan) karşılaştırmıştır. 42 ay sonraki değerlendirmede, nüksüz yaşam ve genel yaşam süresi açısından yüksek doz infüzyon veya bolus grubu arasında bir fark bulunmamıştır. Ancak bolus verilen gruba göre yüksek doz infüzyon grubunda ishal oranı benzer ve el-ayak sendromu daha fazla iken mukozit ve nötropeni daha az görülmüştür. Ayrıca tedaviye bağlı toksisitenin en az olduğu hasta grubu kısa süreli infüzyon + LV alan grup (de Gramont rejimi) idi.

Kısa süreli infüzyon 5-FU (de Gramont rejimi) metastatik hastalıkta aylık bolus 5-FU/LV'e göre daha üstündür (bunlar oksaliptatin ile kombine 5-FU/LV protokolleridir). de Gramont rejiminin (LV 200 mg/m<sup>2</sup>, 2 saatlik infüzyon, akabinde 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> bolus, daha sonra 600 mg/m<sup>2</sup> 22 saat infüzyon, 2 gün, 2 haftada bir) aylık bolus 5-FU + yüksek doz LV'e (LV 200 mg/m<sup>2</sup>, sonra 15 dakika bolus 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> enjeksiyonu, her ikisi de 1-5 gün arası, her 4 haftada bir) göre daha iyi tolere edilen bir tedavi biçimi olduğu rezeke evre II (%43) ve evre III KK'li 905 hastayı içeren bir randomize çalışmada gösterilmiştir (Andre-2007). 6 yıllık izlem sonunda hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım açısından bir fark bulunmamış, ancak nötropeni, ishal ve mukozit de Gramont rejiminde anlamlı dercede düşük bulunmuştur (Andre-2003).

#### **2.2.3. ORAL FLOROPİRİMİDİNLER**

Oral floropirimidinlerden olan kapesitabin bağırsak duvarından emilir ve enzimatik reaksiyonlarla 5-FU'ya çevrilir. Bu dönüşümden son basamak enzimi olan timidin fosforilaz tümör dokusunda normal dokulara göre daha yüksek oranda bulunduğundan "tümör seçici ilaç" gibi düşünülebilir. Aynı nedenden ötürü toksisite de daha azdır ve daha iyi tolere edilir. Bir diğer oral floropirimidin olan UFT, ftorafur ve urasil kombinasyonudur. Urasil yarışmalı

olarak 5-FU yıkımını inhibe ederek 5-FU'nun plazma ve tümör içinde yüksek düzeylerde kalmasını sağlar.

Oral floropirimidinlerle ilgili olarak evre I,II,III KK'li toplam 5232 hastayı içeren 5 japon çalışmasında oral floropirimidin (5-FU, UFT, hegzakarbamoil-5-FU) verilenlerle verilmeyenler karşılaştırılmıştır (Sakamoto-2004). Oral floropirimidinler genelde nüks riskini %11 ve ölüm oranını %15 azaltmıştır. Ancak evre III KKli hastalarda sağkalım avantajı düşük (%2,5) bulunmuştur ki bu oran modern parenteral 5-FU temelli rejimlerin altında kalmaktadır. Ancak daha yeni çalışmalar kapesitabin veya UFT ile elde edilen faydanın en az IV bolus 5-FU/LV kadar olduğunu göstermiştir.

### **2.2.3.1. Kapesitabin**

Sürekli infüzyon tedavileri için santral venöz kateter gerektiğinden ABD'de yakın zamana kadar yaygın kullanılan bir tedavi şekli olmamıştır. Bu nedenle oral bir floropirimidin olan kapesitabin geliştirilmiştir. Avrupa/Kanada merkezli X-ACT randomize çalışmasında (Twelves-2005), evre III KK'li 1987 hasta 2 gruba ayrılmış ve bir gruba 6 ay boyunca tek başına kapesitabin (1250 mg/m<sup>2</sup> günde 2 kez, 14 gün boyunca, 21 günde bir), diğer gruba ayda bir bolus 5-FU/LV (Mayo rejimi) verilmiştir. Birincil sonuç olarak hastalıksız sağkalım kabul edilmiş ve 3,8 yıllık izlem sonunda kapesitabin en az 5-FU/LV kadar etkili, hatta daha üstün bulunmuştur (Hastalıksız sağkalım, %64'e %61, p = 0,05 ve genel sağkalım %81'e %78, p = 0,07) (Twelves-2005). Vakaların yarısında doz azaltılması gerekmiş olmakla birlikte yan etki oranı el-ayak sendromu hariç kapesitabin alan grupta 5-FU/LV alan gruba göre daha az bulunmuştur. Bu sonuçlara göre kapesitabinin KK'in adjuvan tedavisinde kullanımı Amerikada onaylanmıştır. Yalnız, kapesitabin yaşlı hastalarda, özellikle de kreatinin klirensi düşük olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Bir diğer dikkati çeken husus 5-FU/LV temelli adjuvan tedavilerden kapesitabine geçiş yapan hastalarda toksisitenin daha fazla görülmesidir (Henning-2008), bunun nedeni bilinmemektedir.

### **2.2.3.2. Tegafur-urasil (UFT)**

NSABP trial C-06 çalışmasında (Lembersky-2006) UFT, parenteral 5-FU/LV ile karşılaştırılmıştır. Evre II veya III KK'li 1608 hasta iki gruba ayrılmış, bir gruba haftalık bolus 5-FU + yüksek doz LV, (genelde uygulanan 32 hafta yerine 24 hafta süre ile) diğer gruba UFT + oral LV (35 günlük, 5 kür) verilmiştir. 5 yıllık hastalıksız sağkalım (UFT'de %68, 5-FU/LV'de %67) ve genel sağkalım (her iki grupta %79) açısından iki grup arasında fark bulunmamıştır. UFT sadece Avrupa ve Asyada bulunmakta, Amerikada bulunmamaktadır.

Sonuç olarak, 5-FU temelli (ancak oksaliplatinle) tedavi rejimlerinin hangisinin daha üstün olduğu net olarak belli değildir. Birçok çalışma Mayo rejiminin (günde bir kez, ayda 5 gün) faydalı olduğunu gösterse de yan etkileri daha az olduğu için Roswell Park rejimi (4 kür, 5-FU 500 mg/m<sup>2</sup> + LV 500 mg/m<sup>2</sup>, her ikisi de 8 haftanın 6'sında veriliyor) tercih edilmektedir (Haller2005). Tek başına uzun süreli 5-FU infüzyonu (3 kür, 250 mg/m<sup>2</sup>/gün, her 63 günün 56 günü) ve kısa süreli 5-FU/LV infüzyonu (modifiye de Gramont rejimi), her ikisi de bolus 5-FU/LV kadar etkin ancak daha az toksiktir. Oral floropirimidinler (kapesitabin ve UFT), bolus 5-FU + LV kadar etkindir.

#### 2.2.4. OKSALİPLATİN

Oksaliplatin KK'de kullanılan tek platin türevidir ve sadece bir floropirimidin ile kombine edilerek kullanılır. Nod pozitif KK'li hastalarda rezeksiyon sonrası uygulanan floropirimidin temelli tedavilere oksaliplatin eklenmesi ile yaşam süresinin uzadığı randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir (Sanoff-2012).

MOSAIC (Multicenter International Study of Oksaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer) çalışması: 5-FU/LV'e oksaliplatin eklenmesinin faydalı olduğu ilk kez MOSAIC çalışmasında gösterilmiştir. 2246 evre II (%40) ve evre III KK'li hasta 2 gruba ayrılarak 6 ay boyunca tedavi verilmiştir (Andre-2004, Andre-2009)

- de Gramont rejimi (LV 200 mg/m<sup>2</sup> 2 saatlik infüzyon, sonra bolus 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>, daha sonra 22 saatlik 5-FU 600 mg/m<sup>2</sup> infüzyonu, 2 haftada bir)
- Aynı 5-FU/LV rejimine oksaliplatin eklenmesi (85 mg/m<sup>2</sup>/gün, 14 günde bir = FOLFOX4)

İzlemde 82 ay sonunda 5 yıllık hastalıksız sağkalım (primer sonuç) oranı FOLFOX tedavisi ile anlamlı derecede yüksek bulundu (%73'e % 67) (Andre-2009). Ayrıca 6 yıllık genel sağkalım oranı genel olarak daha yüksek (%79'a %76) ve evre III hastalarda da daha yüksek (%73'e %69) idi. Ancak evre II hastalıkta bir fark olmadığı tespit edildi.

Febril nötropeni (%1,8'e %0,2) ve grade 3 ve 4 ishal (%10,8'e %6,6) FOLFOX tedavisi verilen grupta daha fazla idi (Andre-2004). Olguların %92'sinde periferik nöropati gelişmişti, ancak sadece %13'ünde ciddi, ancak reversibl nöropati vardı (Andre-2009). Bu MOSAIC çalışmasına dayanarak oksaliplatinin infüzyon 5-FU/LV ile kombine kullanımı rezeke evre III KK'in adjuvan tedavisi için onaylandı. Bu çalışmada FOLFOX4 kullanıldı ancak, onkologların çoğu modifiye FOLFOX6 (bolus lökoverin 2 gün yerine 1 gün veriliyor) tedavisini tercih etmektedir. Modifiye FOLFOX7'de ise bolus 5-FU protokolden çıkarılmıştır ve daha az miyelosupresiftir.

Oksaliplatin kontrendikasyonu olan hastalarda (örneğin var olan nöropati gibi) 5-FU/LV tedavisi uygulanabilir. Bu durumda, her 8 haftanın 6'sında, haftalık bolus 5-FU + yüksek doz LV (her ikisi 500 mg/m<sup>2</sup>) şeklinde 6-8 aylık bir tedavi (Roswell Park rejimi) verilebilir (Haller-2005). Ancak sonuç tatminkar olmayabilir. Bir diğer alternative 6 aylık oral kapesitabin veya oral UFT olabilir.

NSABP C-07 çalışması: Bu çalışmada da oksaliplatin ile daha iyi sonuçlar bildirilmiştir. Evre II (%29) ve evre III KK'li 2407 hastaya 3 kür, haftada bir, tek başına bolus 5-FU/LV (Roswell Park rejimi) veya + oksaliplatin (85 mg/m<sup>2</sup>, 8 haftalık kürler halinde 1., 3., ve 5. haftada=FLOX olarak adlandırılır) verilmiştir (Yothers-2011) 8 yıl sonraki değerlendirmede 5 yıllık hastaliksız sağkalım FLOX grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (%69'a %64) (Kuebler-2007). Ancak genel sağkalım açısından bir fark saptanmadı (%80'e %78). Toksikite açısından da gruplar arasında fark yoktu.

Oksaliplatin + haftalık bolus 5-FU/LV tedavisi oksaliplatin + infüzyon 5-FU/LV tedavisinden (yani FOLFOX) daha toksik görünmektedir. Dahası metastatik hastalıklarda FLOX'a benzer bolus rejimleri FOLFOX'a göre daha kötü görünmektedir (TREE çalışması) (Hochster-2008).

MOSAIC çalışmasının güncellenmiş sonuçları FOLFOX tedavisinin 65 yaş üstü hastalarda faydalı olmadığını göstermiştir (Andre-2009).

Kapesitabin + oksaliplatin: 2011 yılında yapılmış bir faz III çalışmada evre III KK'li 1886 hastada kapesitabin ve oksaliplatin kombinasyonu (1000 mg/m<sup>2</sup>, günde 2 kez, 21 günün 14 gününde + Oksaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> IV, 1. gün= XELOX) standard IV bolus 5-FU/LV ile karşılaştırılmıştır (Haller-2011). Kontrol (bolus 5-FU/LV ) grubunda Mayo (425 mg/m<sup>2</sup> 5-FU ve 20 mg/m<sup>2</sup> LV, ilk 5 gün, ayda bir) veya Roswell Park rejimi (5-FU ve LV, ikisi de 500 mg/m<sup>2</sup>, haftada bir, her 8 haftanın 6 haftasında) kullanılmıştır. 74. aydaki en son raporda 7 yıllık hastaliksız ve genel sağkalım oranı XELOX grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (7 yıllık hastaliksız sağkalım %63'e %56, genel sağkalım %73'e %67) (Schmoll-2012). Yan etki olarak bakıldığında XELOX grubunda nötropeni, febril nötropeni, stomatit, alopeşi daha az, nörotoksisite, el-ayak sendromu ve trombositopeni daha fazla görülmüştür.

Oksaliplatin + kısa süreli infüzyon 5-FU + LV, evre III KK'nin adjuvan tedavisinde geniş bir kabul görmüştür. Hem FLOX (oksalipatin + bolus FU/LV) ve XELOX (oksalipatin + oral kapesitabin) tedavisi daha toksiktir, ancak infüzyon tercih edilmiyor ise kullanılması düşünülebilir. Ayrıca FLOX veya XELOX kullanılması santral kateter ihtiyacının tamamen ortadan kalktığı anlamına gelmez, çünkü hastaların önemli bir kısmında oksaliplatin periferik damardan verildiğinde ağrı oluşturduğundan çoğu merkez oksaliplatin infzyonu için rutin olarak santral kateter kullanır.

### 2.2.5. İRİNOTEKAN

Adjuvan irinotekan içeren tedaviler KK'nde standart tedavi haline gelememiştir. Çünkü:

- İlk irinotekan çalışmasında (CALGB 89803) 1264 hastaya haftada bir bolus LV + 5-FU tek başına veya irinotekan ile kombine (IFL) verildi (Saltz-2007). Sağkalım artmadı, yan etkiler arttı.
- FOLFIRI (irinotekan + kısa süreli infüzyonel 5-FU/LV) 2 çalışmada denendi:
  - Çok merkezli PETACC-3 çalışmasında 3278 hastaya tek başına veya irinotekan ile birlikte kısa süreli infüzyon 5-FU/LV verildi (180 mg/m<sup>2</sup>, bir gün, her 14 günde bir) (Van Cutsem-2009). İrinotekan eklenmesi 5 yıllık hastaliksız sağkalım (%57'e %54) ve genel sağkalımı (%74'e %71) artırmamıştır.
  - Benzer şekilde tasarlanmış ACCORD çalışmasında (Ychou-2009) 3 yıllık hastaliksız ve genel sağkalım FOLFIRI verilmesi ile artmamıştır.

### 2.2.6. BEVASİZUMAB

A Bevasizumab vasküler endotelyal büyüme faktörüne (VEGF) karşı bir monoklonal antikordur. VEGF tümör anjiyogenezisinde ana faktördür. 5-FU, LV, irinotekan veya oksaliplatin içeren rejimlere eklenmesi metastatik KK'li hastalarda faydalı bulunmuştur. Ancak kanama, hipertansiyon, bağırsak perforasyonu, ve tromboemboli gibi yan etkiler görülebilir. Bevasizumab içeren KT'ler KK'nin adjuvan tedavisinde standart tedavi olarak değerlendirilemez. Oksaliplatin temelli KT'ye bevasizumab ekleyen NSABP C-08 çalışmasında evre II (%25) ve evre III KK'li 2672 hasta üzerinde çalışılmıştır (Allegra-2013). Çalışma grubuna bevasizumab (5 mg/kg, 2 haftada bir) + FOLFOX 6 ay verilmiş, sonra 6 ay daha sadece bevasizumab ile devam edilmiştir. Kontrol grubu 6 ay sadece FOLFOX almıştır. Bevasizumab grubunda hipertansiyon, yara komplikasyonları, ağrı, proteinüri ve el-ayak sendromu daha çok görülmüş, bağırsak perforasyonu, kanama, tromboz ve ölüm açısından bir artış saptanmamıştır (Allegra-2009). Ancak, hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım açısından bevasizumab eklenmesinin bir faydası olmamıştır (3 yıllık hastaliksız sağkalım %78'e %75 ve 5 yıllık genel sağkalım %83'e %81) ( Allegra-2013, Allegra-2009). Bevasizumab alanlarda seyrin daha kötü olduğunda dair de bir bulgu yoktur (metastatik hastalıkta artış, çoklu metastaz, nüks sonrası kötü prognoz gibi).

İkinci çok merkezli çalışma Avrupa AVANT çalışmasıdır (tek başına FOLFOX'a karşı FOLFOX + bevasizumab veya XELOX + bevasizumab). Bu çalışmada da oksaliplatin temelli

tedaviye bevasizumab eklenmesinin ek bir yarar sağlamadığını, hatta bevasizumab eklemenin sağkalım üzerinde olumsuz etkisi olabileceğini göstermiştir (de Gramont-2012).

### **2.2.7. SETÜKSİMAB**

Setuksimab epidermal büyüme faktör reseptörüne karşı bir monoklonal antikordur. Bu ilaç sadece metastatik KK'li hastalarda K-ras pozitifliği durumunda faydalı bulunmuştur.

Rezeke KK'li hiç bir hasta grubunda adjuvan amaçlı Setuksimab kullanımı endikasyonu bulunmamaktadır. Adjuvan amaçlı Setuksimabın yararlı olmadığı N0147 çalışmasında gösterilmiştir. Bu çalışmada 1760 normal K-ras ve 658 mutant K-ras olan, rezeke evre III KK'li hastaların bir grubuna sadece FOLFOX, diğer grubuna FOLFOX + Setuksimab verildi (Alberts-2012). Çalışmanın geçici sonuçları Setuksimabın ek bir fayda sağlamadığını gösterdiğinden çalışma erkenden sonlandırılmıştır. 2012 Avrupa Tıbbi Onkoloji Kongresinde sunulan Avrupa PETACC8 çalışmasının ilk sonuçları da normal K-ras geni olan hastalarda FOLFOX'a bevasizumab eklenmesinin bir yarar sağlamadığını göstermektedir (Taieb-2012).

## **2.3. OKSALİPLATİNİN TOKSİK ETKİLERİ**

En sık görülen yan etkiler periferik duysal nöropati, nötropeni, bulantı, kusma ve ishaldir. Oksaliplatin alanların %13'ü ve FU/LV alan hastaların %18'i nöropati, gastrointestinal ve hematolojik yan etkiler nedeni ile tedaviyi kesmek zorunda kalmıştır (<http://www.drugs.com/sfx/oksaliplatin-side-effects.html>).

### **2.3.1. Nöropati**

Periferik nöropati en sık görülen yan etkidir. Periferik nöropati kümülatiftir ve doz sınırlayıcıdır. 5-7 ay tedavi alan hastaların yarısında orta-ağır şiddette nöropati görülür (de Gramont-2000). Bu yan etki, soğuğa maruz kalma ile ortaya çıkabilir ya da artabilir. Bu rahatsız edici yan etki olguların %90'ında ilaç kesildikten sonra kaybolur (Andre-2004). MOSAIC çalışmasında FOLFOX4 alan hastaların %24,1'ünde tedaviden 18 ay sonra semptomlar devam ediyordu ve %0,7'sinde grade 3 semptomlar vardı. Farklı bir bulgu da faringolaringeal dizestezi (solunum sıkıntısı olmadan solunum konforunda azalma hissedilir). Bu durum olguların %38'ine kadar görülebilir, %2 vakada ciddidir (Sanofi-Aventis, Eloxatin prescribing information-2010).

### **2.3.2. Gastrointestinal toksisite ve karaciğer toksisitesi**



En sık görülen yan etkiler iştahsızlık, bulantı, kusma, ishal, stomatit, mukozit ve karın ağrısıdır. NSABP çalışmasında bağırsak duvarı zedelenmesi ve enterik sepsis oksaliplatin (FLOX) alan hastalarda Roswell Park rejimine göre 5-FU/LV alanlara göre daha sık ve erken görülmüştür (Kuebler-2007). Bu bulgu oksaliplatinin tek başına gastrointestinal yan etkilere yol açtığını düşündürmektedir. Hepatotoksiite bir diğer yan etkidir, transaminazlar ve alkalen fosfataz artar. Oksaliplatinin karaciğer sinüzoid hasarına yol açtığı düşünülmektedir (Rubbia Brandt-2004, Mehta-2008, Nakano-2008, Vauthey-2006). Bu karaciğer değişiklikleri operatif morbidite veya 90 gün moratlitesini artırmamakta ancak steatohepatit olması prognozu kötüleştirir (Vauthey-2006).

### **2.3.3. Trombositopeni**

Geçici trombositopeni sık bir bulgudur. %40 üzerinde görülür ( Rubbia Brandt-2004). Muhtemelen miyelosupresyon, splenomegali ve immun yıkıma bağlı olarak gelişir. Trombosit sayısı 70,000 altında ise başka bir neden aranmalıdır.

### **2.3.4. Hipersensitivite reaksiyonları**

Diğer platinum türevleri gibi oksaliplatin de hipersensitivite reaksiyonuna yol açabilir. Döküntü, ürtiker, eritem ve kaşıntı en sık görülen reaksiyonlardır. Bronkospazm ve hipotansiyon nadirdir. Bu reaksiyonlar hafiften ağıra değişebilir, bazen de ölümcül olabilir (Lenz-2007). Hipersensitivite reaksiyonu görülme sıklığı %12-18 arasında değişir (Brandi-2003, Gowda-2004). Çoğu 6-8 kürden sonra gelişir.

### **2.3.5. Solunum Toksisitesi**

Dispne ve öksürük %20 civarında görülebilir. Rinit, farenjit, epistaksis, hıçkırık daha az görülür. Nadiren pulmoner fibrozis ve diğer interstisyel akciğer hastalıkları (İAH) bildirilmiştir. Bir kriptojenik pnömoni olgusu vardır.

### **2.3.6. Diğer**

Ekstravazasyon, kreatinin yüksekliği, metabolik asidoz, hipokalemi, artralji, konjuktivit, hematüri, dizüri, taşikardi.

## **2.4. ANTİNEOPLASTİK TEDAVİYE BAĞLI AKCİĞER TOKSİSİTESİ**

Antineoplastik ajanların birçok yan etkileri vardır. Akciğer üzerindeki toksik etkiler de sık olarak görülür (Özkan-2001, Rosenow-1995, Snyder-1988, Nebeker-2004). Akciğer toksisitesi bazen önlenemez olmakla birlikte çoğu idiyosinkratiktir ve öngörülemez. KT alan

hastaların yaklaşık %10-20'sinde akciğer toksisitesi geliştiği bildirilmiştir ( Rosenow-1995, Snyder-1988). Akciğer toksisitesinin bu kadar sık olmasının nedeni tüm kanın akciğerlerden geçiyor olması olabilir.

Akciğer toksisite paterni ve ilişkili ilaçlar şu şekildedir: interstisyel pnömoni (bortezomib, antrasiklinler, fludarabin, gempitabin, ifosfamid, irinotekan, oksaliptatin, talidomid, lenalidomid, vinka alkaloidleri), organizing pnömoni (doksorubisin, oksaliptatin), diffüz alveolar zedelenme (gempitabin, oksaliptatin, etoposid), fırsatçı enfeksiyonlar (bortezomib, fludarabin), nonkardiyojenik akciğer ödemi (sitarabin, gempitabin, vinblastin), eozinofilik pnömoni (gempitabin, oksaliptatin, prokarbazin), alveolar kanama (gempitabin), nontromboembolik pulmoner hipertansiyon (talidomid) ve akciğeri tutan tromboembolik hastalık (talidomid ve lenalidomid).

#### **2.4.1. Patogenez**

Tam olarak bilinmemekle birlikte ilacın direk tokik etkisi sorumlu tutulmaktadır. Şu patofizyolojik mekanizmalar öne sürülmektedir (Vahid-2008, Limper-2004).

- Pnömosit veya alveoler kapillerlerin direk hasarlanması sonucu oluşan sitokin ve enflamatuar hücre yanıtı
- Sistemik sitokin salınımı (örneğin gempitabin etkisi ile) endotel fonksiyon bozukluğu, kapiller kaçış sendromu ve nonkardiyojenik akciğer ödemi
- Lenfosit ve alveoler makrofaj aktivasyonuna bağlı hücre aracılı akciğer hasarı
- Serbest radikallere bağlı oksidatif zedelenme
- Tip II pnömositlerde eksprese edilen ve alveol duvar tamirinde rol alan EGFR'nin bazı antineoplastik ilaçlar tarafından bloke edilmesi nedeniyle alveoler tamir mekanizmasının bozulması

Kanser hastalarının sık olarak yüksek düzeyde oksijene maruz kalması da akciğer toksisitesini kolaylaştırıyor olabilir. Bu durum en çok bleomisin toksisitesi ile ilişkilendirilmiştir (Sleijfer-2001).

#### **2.4.2. Klinik**

Klinik değişikdir. Değişik klinik tablolar Tablo 2.2'de gösterilmiştir ( Sleijfer-2001).

Bu klinik sendromların tanımlanması farklı kriter ve terminolojilerin kullanımı nedeni ile zordur. Çoğu klinik çalışmada akciğer toksisitesi detaylı olarak anlatılmamış ve toksisite ya klinik ya da radyolojik olarak tanımlanmıştır (akut akciğer zedelenmesi, pnömoni, nonkardiyojenik akciğer ödemi, akut solunum zorluğu sendromu gibi klinik tanımlamalar veya

diffüz alveoler zedelenme, organizing pnömoni, nötrofilik alveolit gibi patolojik tanımlamalar) (Tablo 2.2).

### 2.4.3. Semptom ve bulgular

Klinik bulgular nonspesifiktir (öksürük, dispne, ateş, hipoksemi). Nadiren üşüme-titrete, balgam çıkarma ve kilo kaybı görülebilir (Vahid-2008). Akciğer oskültasyonu bazen bilateral bazal akciğer alanlarında duyulan raller dışında çoğu kez normaldir. Vizing nadirdir, varsa hipersensitivite reaksiyonu düşünülmelidir. Klinik bulguların ortaya çıkış zamanı değişkendir, tedavinin başlarında veya daha geç ortaya çıkabilir. Nitrozüre veya bleomisine bağlı olarak nadiren oluşan ve daha geç ortaya çıkan akciğer fibrozisi dışında toksisite bulguları genellikle tedavi başladıktan sonraki ilk haftalar, ilk birkaç ay içinde ortaya çıkar (Vahid-2008, O'Driscoll-1990).

KT protokolleri çoklu ilaç tedavileri şeklinde olduğundan hangi ilacın toksisiteden sorumlu olduğunu belirlemek zor olabilir. Bir ilaca özgün bir bulgu yoktur.

### 2.4.4. Değerlendirme

Solunum fonksiyon testleri: karbon monoksit difüzyon kapasitesi azalma ilk ve tek toksisite bulgusu olabilir. Restriktif patern de görülebilir (Verushalmi-2009, Wardley-2008). Satürasyon düşüklüğü de olabilir. Bleomisin, gemitabin, paklitaksel, platinum, siklofosamid veya doksorubisin içeren KT'lerde karbon monoksit difüzyon kapasitesinde belirgin azalma olabilir (Verushalmi-2009, Dimopoulou-2004, Rivera-2009).

### 2.4.5. Görüntüleme

İlaç toksisitesine bağlı yama tarzı, tek veya iki taraflı retiküler görünüm, buzlu cam görünümü, konsolidasyon gibi değişik radyolojik görünümeler tanımlanmıştır (Vahid-2008, Cleverley-2002, Torrasi-2011). Bir hastada bazen birkaç bulgu bir arada bulunabilir. Plevral efüzyon ve tümörü taklit eden fokal nodüler konsolidasyonlar görülebilir. Yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisi (HRCT)'nde en sık görülen bulgular buzlu cam görünümü, konsolidasyon, interlobüler septal kalınlaşma ve sentrilobüler nodüllerdir (Torrasi-2011). HRCT'deki bulguların şekli, dağılımı ve yaygınlığının tanısal veya prognostik değeri kısıtlıdır (Cleverley-2002).

Bleomisine bağlı akciğer zedelenmesi bulguları çok değişkendir (Tablo 2.3).

Erken pulmoner fibrozisin klasik görünümü bibaziler subplevral retiküler opasite ve buzlu cam görünümü, akciğerde hacim kaybı ve kostofrenik açılarının silinmesi şeklindedir;

ince nodüler opasiteler de görülebilir. Hiler lenfadenopati daha çok metotreksata bağlı akciğer zedelenmesinde görülür.

#### **2.4.6. Bronkoskopi ve BAL**

Bronkoskopi ve BAL'da özgül bir bulgu yoktur.

#### **2.4.7. Histopatoloji**

Antineoplastiklere bağlı akciğer toksisitesinde her türlü histopatolojik değişiklik (interstisyel pnömoni, eozinofilik pnömoni, hipersensitivite pnömonisi, organizing pnömoni, diffüz alveoler zedelenme, alveoler kanama ve nadiren nonnekrotizan granülamatozis, pulmoner venookluziv hastalık ve alveoler proteinozis) tanımlanmıştır (Camus-2004).

#### **2.4.8. Tanı**

Sorumlu olduğu düşünülen ilacın kesildikten sonra yeniden başlanması (rechallenge) dışında tanı koyduracak özgül bir test yoktur. Tanı genellikle ilaç toksisitesini düşündüren klinik tablo olması durumunda enfeksiyon ve tümör metastazı gibi nedenlerin ekarte edilmesi ile konur. Eşlik eden başka sorunları ortaya koyma bakımından tam kan sayımı, kan kültürü, balgam kültürü, viral seroloji yapılır. Pulmoner tutulumun derecesini saptamak için solunum fonksiyon testleri yapılabilir. Radyolojik görüntüleme tanıdan ziyade emboli gibi başka nedenlerin dışlanması için yapılır. Bronkoskopi ile enfeksiyon, diffüz alveol kanaması ve tümör yayılımı ekarte edilir. BAL sıvısı bakteri, mantar, mikobakteri ve viral kültür için kullanılmalıdır. Biyopsi ile patolojik tanımlama yapılabilir, ama patognomonik patolojik bulgu yoktur.

#### **2.4.9. Ayırıcı Tanı**

Aslında antineoplastik ilaca bağlı akciğer toksisitesi bir ekartasyon tanısıdır. Akciğer infiltrasyonu durumunda ayırıcı tanıya giren birçok hastalık bulunmaktadır:

- Enfeksiyon: immunité zayıfladığı için kanserli hastalarda enfeksiyona bağlı akciğer infiltrasyonu sık görülür.
- Kardiyojenik ve nonkardiyojenik ödem: seyrek görülür. Örneğin, doksorubisin doz bağımlı kardiyomyopati yaparak kalp yetmezliğine yol açabilir ya da dosetakselin kümülatif birikimi kapiller kaçış sendromuna neden olabilir.
- Akciğerin neoplastik olay tarafından direk tutulumu: tipik radyolojik görünüm (lenfanjitik karsinomatozis) ve biyopsi ile tanı konabilir.
- Akciğer kanaması: bevasizumab ve sorafenib alan hastalarda ve gemitabin tedavisi sırasında bildirilmiştir (Blumenschein-2009).

#### **2.4.10. Tedavi**

Tedavi daha çok ampiriktir, kanıta dayalı değildir. Sorumlu olduğu düşünölen ilacın kesilmesi, glukokortikoid tedavisi ve destekleyici tedavi şeklinde özetlenebilir.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu çalışmada 2005 ve 2012 yılları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Onkoloji Bölümü'ne başvurmuş ve adjuvan oksaliplatin temelli KT almış, çoğu kolorektal kanserli 190 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Hastalar hakkındaki bilgilere hastane arşivindeki ve Onkoloji polikliniğindeki dosyalardan ulaşılmıştır. Hastaların yaşı, cinsiyeti, kanser türü, KT şeması ve kür sayısı kaydedilmiştir. Hastaların oksaliplatin temelli KT tedavisinden önce çekilmiş akciğer tomografileri ile tedavi sırası veya sonrasında çekilen akciğer tomografileri bir radyolog ve bir göğüs uzmanı tarafından değerlendirilmiş ve tedaviye bağlı fibrozis olguları belirlenmeye çalışılmıştır. Çalışma ile ilgili fakülte etik kurulundan onay alınmıştır.

Hastalara uygulanan adjuvan KT rejimleri Tablo 3.1, Tablo 3.2, Tablo 3.3 ve Tablo 3.4'de gösterilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 190 hastanın 125 tanesi (%66) erkek ve 65 tanesi (%34) kadın idi. Olguların ortalama yaşı  $57,7 \pm 12,4$  (aralık 27-83, ortanca 60) idi. Olguların 167 tanesinde (%88) kolorektal kanser mevcuttu. Geri kalan hastalarda pankreas, safra yolları, mide, ince bağırsak, germ hücreli tümör, teratokarsinom ve testis kanseri gibi değişik kanserler vardı. Hastaların dörtte üçünden fazlasında FOLFOX (FOLFOX 4 ve FOLFOX 6) tedavisi, diğer hastalarda FLOX, GEMOX, XELOX gibi tedavi şekilleri uygulanmıştı. Uygulanan ortalama kür sayısı  $5,2 \pm 1,5$  (aralık 2-12, ortanca 6) idi. Olguların yarısından fazlasında 6 kür KT uygulanmıştı (110 olgu, %58). Olguların 55 tanesine (%28,9) radyoterapi uygulanmış idi. Literatürde en sık rapor edilen yan etki olarak periferik nöropati, kaydı bulunan 179 olgunun 70'inde (%39) görülmüştü. Olguların demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Toplam 190 hastanın sadece 1 tanesinde KT sonrası çekilen akciğer tomografisinde fibrozis bulguları saptandı. Buna göre oksaliplatin temelli tedaviye bağlı fibrozis sıklığı %0,52 olarak belirlendi. Fibrozis gelişen bu hasta 77 yaşında ve erkek idi. KK nedeni ile 6 kür FOLFOX4 tedavisi almıştı.

Bunun dışında KT öncesi akciğer fibrozis bulguları mevcut olan 1 hastada KT sonrası akciğer fibrozis bulgularında herhangi bir değişiklik ya da artma gözlenmedi.

Fibrozis gelişen olgu sayısı sadece 1 tane olduğu için, yaş, cinsiyet ve kür sayısı bakımından herhangi bir istatistiki değerlendirme yapılamadı.

## 5. TARTIŞMA

Oksaliplatin içeren kombine tedaviler (FOLFOX, FOLFIRI) KK'nin birinci basamak tedavisinde standart hale gelmiştir (Extra-1990, Misset-1998, de Gramont-1997, de Gramont-2000). KK'li hastalarda adjuvan KT'nin hastalıksız sağkalım süresi ve genel sağkalım süresini uzattığı neredeyse 20 yıldır bilinmektedir. 1990'da Moertel ve ark. (Moertel, 1990)'nın 12 aylık 5-FU ve levamizol tedavisi ile hastalıksız sağkalım süresi ve genel sağkalım süresinin uzadığını bildirmesinden sonra Ulusal Kanser Enstitüsü, bu tedavinin KK'nde etkili olduğunu konsensus raporu olarak açıklamıştır (NIH Consensus Conference-1990). Daha sonra 1990'larda 6-8 aylık 5-FU ve LV kullanımı standart tedavi haline gelmiştir. Bundan sonra 5-FU ve LV tedavisine oksaliplatin eklenmesi (FOLFOX) ile daha başarılı sonuçlar alındığı görülmüştür. Randomize kontrollü çalışmalarda FOLFOX tedavisine yanıt oranının tek başına 5-FU ve LV tedavisine göre daha yüksek ve hastalıksız sağkalım süresinin daha uzun olduğu gösterilmiştir. Oksaliplatin/5-FU/LV kombinasyonu şeklindeki adjuvan tedavinin Evre II, III kolon kanserli hastalarda yararlı olduğunu gösteren uluslararası çok merkezli MOSAIC (Andre-2009) çalışmasından sonra FDA, 2004 yılında Oksaliplatin/5-FU/LV (FOLFOX4) tedavisini evre III kolon kanserli hastalarda onaylamıştır.

Kanser ilaçlarının akciğer toksisitesi iyi bilinen bir durumdur. Kanser ilaçlarının kullanımı sırasında pnömoni/fibrozis, nonkardiyojenik pulmoner ödem ve hipersensitivite ilişkili akciğer zedelenmesi gelişebilir. Bu konuda en çok bilinen ilaç bleomisindir. Bundan başka sitarabin, gemsitabin, docetaksel, vinblastin, metotreksat, lipozomal doksorubisin ve trastuzumab da akciğer toksisitesine yol açabilir (Hoff-2012).

Oksaliplatine bağlı akciğer fibrozisi gelişmesi nadir görülen bir durumdur. Literatürde çoğu tek, birkaç adet 2-3 olguluk az sayıda olgu sunumları bulunmaktadır. Oksaliplatin tedavisi sırasında sık görülen yan etkiler nötropeni, duysal nöropati ve gastrointestinal semptomlardır. İngiltere ve Amerikada oksaliplatin almış 5000'den fazla hastanın %23,2'sinde grade 3-4 hematolojik toksisite (Beyaz Küre  $<1000/\text{mm}^3$  ve trombosit  $<50,000/\text{mm}^3$ ), %26,4'ünde grade 3-4 gastrointestinal toksisite (ishal, kusma, mukozit) ve %3,9'unda grade 3 duysal toksisite gözlenmiş olup pulmoner toksisite bildirilmemiş ve oksaliplatinin güvenli bir tedavi seçeneği olduğu ifade edilmiştir (Ramanathan-2003). MOSAIC çalışmasında da pulmoner toksisite bildirilmemiştir. Ülkemizde Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan ve oksaliplatin temelli tedavilerin sağkalım oranları ve yan etki profilinin incelendiği bir tez çalışmasında 1998-2009 yılları arasında oksaliplatin temelli tedavi almış 80 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiş ve herhangi bir akciğer toksisitesi bildirilmemiştir. (Doğan-2010).



Oksaliplatinin akciğer toksisitesine yol açabileceğini düşündüren ilk raporlar 2000'li yılların başında yayınlanmıştır. Bu yayınlarda akciğer tutulumu İAH (Pasetto-2006, Jung-2006, Yague-2005) akut akciğer zedelenmesi (Trisolini-2001), eozinofilik akciğer hastalığı (Gagnadoux-2002), hipersensitivite reaksiyonu ve vizing (Brandi-2003) şeklinde tanımlanmıştır.

Trisolini ve ark. (Trisolini-2001) tarafından 2001 yılında bildirilen ilk olgu sunumunda 60 yaşında bir erkek hasta inoperabl rektum kanseri nedeni ile 7 kür oksaliplatin ve 5-FU aldıktan sonra dispne nedeni ile başvurmuş, fizik muayenede her iki akciğer bazallerinde raller duyulan hastada 7 günlük antibiyotik tedavisine yanıt alınamayınca çekilen HRCT'de özellikle alt loblarda buzlu cam görünümü saptanmıştı. Biyopsi ve BAL sıvısı incelemesi yapılan hastanın BAL sıvı kültüründe bakteriyel ve viral patojen saptanmamış, patolojik incelemede diffüz alveoler zedelenmeye işaret eden küboid hiperplastik epitelyal hücreler görülmüş, malin hücre görülmemişti. Prednizon (50 mg/kg/gün) tedavisi ile hasta klinik ve radyolojik olarak düzelmişti. Yazarlar solunum bulgularının ilaca bağlı diğer yan etkilerle (gastrointestinal, hematolojik) birlikte ortaya çıkması, patolojik incelemenin spesifik olmasa da ilaç toksisitesi ile uyumlu olması, steroide iyi yanıt alınması ve antibiyotik tedavisine yanıt alınamaması nedeni ile bu durumun ilaç toksisitesine bağlı olarak geliştiğini düşünmüşlerdir. Ancak o zamana kadar bildirilen toksisite raporlarında tek başına platin türevleri (siplatin, karboplatin ve oksaliplatin) veya tek başına 5-FU ile gelişen akciğer toksisitesi bulunmadığından iki ilaçtan hangisinin ön planda toksisiteden sorumlu olduğunu saptayamamışlardır.

Bundan 1 yıl sonra Gagnadoux ve ark. (Gagnadoux-2002) 60 yaşında inoperabl KK olan ve 8 kür FOLFOX tedavisinden sonra 3 aydır var olan öksürük ve ilerleyici egzersiz dispnesi ile başvuran bir kadın hastayı bildirmişlerdir. Akciğer tomografisinde bilateral yama tarzı nodüler infiltratları olan hasta antibiyotik tedavisine yanıt vermediği için hastaneye yatırılarak tetkik edilmişti. Akciğer hastalığı veya başka sistemik bir hastalığı olmayan ve HIV, vaskülit, enfeksiyon ve tümör ekarte edilen hastanın BAL sıvısında %29 eozinofili görülmesi nedeni ile eozinofilik pnömoni düşünülerek FOLFOX tedavisi kesilmiş ve yerine irinotekan başlanılmıştı. Semptomları giderek kaybolan hastanın tomografisindeki bilateral interstisyel infiltratları gerilemiş, ancak tümör progresyonunun devam etmesi üzerine irinotekan tedavisine 5-FU ve LV yeniden eklenmişti. Hastada solunum semptomları tekrarlamamış ve tomografideki patolojik bulgular tamamen kaybolmuştu. 5-FU/LV'in yeniden tedaviye eklenmiş olmasına rağmen akciğer bulgularının yeniden başlamamış olması toksik ajanın 5-FU olmayabileceğini düşündürmüştü.

Oksaliplatin temelli kombine tedaviye bağlı bu 2 olgu sunumundan sonra tek başına oksaliplatin verilmesi sonrası gelişen fatal bir pulmoner fibrozis olgusu Yague ve ark. (Yague-

2005) tarafından 2005 yılında sunulmuştur. 68 yaşında, KK'li bir kadın hastada 6 kür oksaliplatin 20 gün sonra ilerleyici dispne ve kanlı balgam şikayeti ortaya çıkmış, akciğer HRCT'de bilateral periferik parenkimde interstisyel infiltratlar ve septal kalınlaşma görülmüştü. BAL sıvısının steril olduğu gösterildikten sonra idiyopatik pulmoner fibrozis tanısı ile oral prednizon başlanmıştır. Bu hasta tedaviye rağmen geri dönüşsüz solunum yetmezliği nedeniyle kaybedilmiştir. Patolojik değerlendirme ile Lenfanjitik karsinomatoz, Histiositozis X, Sarkoidoz, Alveoler proteinoz, Alveoler kanama, Bronşiolitis obliterans, Organizing pnömoni ve Lenfanjiyomatoz ekarte edilmiştir.

Sonuç olarak oksaliplatin, 5-FU ve LV yalnız kullanılmadıkları ve kombine kullanıldıkları için toksisitenin hangisi ile ilişkili olduğunu belirlemek kolay olmamakla birlikte;

- 5-FU'ya bağlı interstisyel pnömoninin son derece nadir görülmesi (Andou-1997),
- En az 2 olguda tek başına 5-FU/LV'in yeniden verilmesi ile akciğer bulgularının tekrarlamaması (Gagnadoux-2002, Muneoka-2009),
- Yague ve ark.(Yague-2005)'nin olgusunda tekli oksaliplatin tedavisinden sonra interstisyel akciğer hastalığı (85 mg/m<sup>2</sup>, 3 haftada 1) gelişmiş olması,
- KK'nde önceleri kullanılan ve oksaliplatin içermeyen tedavi rejimlerinin (5-FU ve LV) güvenlik çalışmalarında ve daha sonraki klinik kullanımda ciddi bir pulmoner toksisite bildirilmemiş olması nedeni ile toksik olan ajanın oksaliplatin olduğu söylenebilir.

Bundan sonra yayınlanan olgu raporları ile birlikte bugüne kadar literatürde toplam 23 makalede toplam 32 olgu bildirilmiştir (Trisolini-2001, Gagnadoux-2002, Yague-2005, Jung-2006, Pasetto-2006, Muneoka-2009, Garrido-2007, Arevalo Lobera-2008, Mundt-2007, Wilcox-2008, Ohori-2009, Pena Alvarez-2009, Lim-2010, Dahlqvist-2010, Fekrazad-2010, Chan-2011, Nakagawa-2011, Watkins-2011, Ryu-2011, Pontes-2012, Hannan-2012, Prochilo-2012, Lee-2012) (Tablo 5.1).

Bu olgularda genelde FOLFOX tedavisi kullanılmış ve 1-12 (ortanca 8) kür kullanımdan sonra akciğer toksisite bulguları ortaya çıkmıştır. Tomografi bulguları buzlu cam görünümü, septal kalınlaşma, nodüler infiltrat, interstisyel infiltratlar, retiküler opasite, fibrotik infiltrat şeklinde rapor edilmiştir. Hastalık tanısı ise pulmoner fibrozis, interstisyel pnömoni, organizing pnömoni, eozinofilik pnömoni şeklinde bildirilmiştir. Sunulan 32 olgunun 16 tanesi (%50) tedaviye rağmen kaybedilmiştir. Bizim KT sonrası fibrozis gelişen tek olgumuzda her iki akciğerin alt loblarında subplevral fibrozis saptandı. Hastamız erkek idi ve 77 yaş ile olguların içinde en yaşlı 3. hasta idi. KK nedeni ile 6 kür FOLFOX4 tedavisi almıştı. Literatürdeki olgularda toksisite bulguları çoğunlukla tedavinin ileri zamanlarında ortaya

çıkıyor olmakla birlikte bazı olgularda 1-2 kür sonrası toksisite gelişmiş olması toksisitenin kümülatif doza bağlı olmadığını düşündürmektedir.

Literatürdeki bu olgu sunumlarının dışında oksaliplatin tedavisine bağlı İAH sıklığını araştıran 2 retrospektif çalışma bulunmaktadır. Shimura ve ark.(Shimura-2010) 'nın 2010 yılındaki çalışmasında Nisan 2005-Aralık 2008 arasında FOLFOX veya FOLFIRI verilen 734 kolorektal kanser hastasının 11 tanesinde İAH saptanmıştır (11/754= %1,5). Bu çalışmada İAH,

- (1) akciğer tomografisinde interstisyel infiltrat veya fibrozis olması
- (2) antibakteriyel ve antifungal tedaviye yanıt alınamaması
- (3) diğer hastalıkların ekarte edilmesi olarak tanımlanmıştır.

Bu çalışmadaki 11 hastanın hepsi erkek, 10 tanesi yoğun sigara içici idi ve 10 olguda KT'den önceki akciğer tomografisinde pulmoner gölgelenme mevcut idi. Başlangıç semptomları öksürük (%45,5), ateş (%45,5) ve dispne (%36,4), İAH başladığı zaman ortanca KT sayısı 10 (aralık 2-17), ortanca doz 850 mg/m<sup>2</sup>, son kür ile İAH başlangıcı arasında geçen ortanca süre 20 gün idi. 11 hastanın 4 tanesi (%36,4) tedaviye rağmen kaybedilmişti. Ölen hastalarla yaşayanlar arasında yaş, tanı anındaki pnömoninin ağırlığı, KT protokolü, KT sayısı, KT dozu açısından bir fark saptanmadı. Yazarlar istatistiki farklılık olmamasının örnek sayısının az olması ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir.

İkinci sıklık çalışması Usui ve ark. (Usui-2011)'nin 2011 yılında yayınlanmış çalışmasıdır. Bu retrospektif çalışmada Aralık 2008-Kasım 2010 arasında KK için standart KT (kombine oksaliplatin + bevasizumab) alan 104 hastanın 4 tanesinde İAH saptandı (4/104=%3,85). Bu çalışmada da İAH tanımlamasında Shimura ve ark.'nin kriterleri kullanılmıştır. Yüz dört hastanın 101'i FOLFOX, 61'i FOLFIRI ve 14'ü XELOX tedavisi almıştı. İAH gelişen 4 hastanın hepsi FOLFOX tedavisi almış idi. Ortanca yaş 65, hepsi erkek, 3 tanesi yoğun sigara içicisi idi. KT öncesi akciğer tomografisinde 1 hastada fibrozis, 1 hastada eski tüberküloz sekeli ve 1 hastada amfizem saptandı. Ancak KT öncesi hiçbir hastada solunum semptomu yoktu. Ortanca kür sayısı 10, son KT'den İAH'na kadar geçen ortanca süre 3,5 gün idi. Akciğer tomografisi bulguları 4 hastanın tamamında bilateral buzlu cam şeklinde yoğunluk artışı, 3 hastada konsolidasyon ve 1 hastada plevral efüzyon şeklinde bildirildi. Hepsi yüksek doz steroid tedavisi (metilprednisolon 1 gr/gün, 3 gün) ile iyileşti. Bu çalışmada İAH sıklığı bir önceki çalışmaya göre daha yüksek bulunmuştur (%1,5 ve %3,85).

Bizim çalışmamız bir retrospektif dosya tarama çalışmasıdır. Çoğu KK olmak üzere değişik kanser türlerinde FOLFOX tedavisi kullanımından önce ve sonraki akciğer

tomografileri karşılaştırılmış ve KT öncesi ve sonrası pulmoner fibrozis sıklığı belirlenmeye çalışılmıştır. Buna göre biz oksaliplatine bağlı fibrozis sıklığını  $1/190=0,5\%$  olarak bulduk. Bu sıklık diğer iki çalışmaya göre daha düşüktür.

FDA bu yayınlardan sonra oksaliplatin içeren KT'lere bağlı olarak öksürük, hipoksi, dispne gibi pulmoner semptomların görülme sıklığında artış olabileceğini bildirmiştir. FDA tanımlamasında pnömoni, interstisyel pnömoni ve pulmoner fibrozis terimleri İAH başlığı altında tanımlanmış ve sıklığı  $0-4,2\%$  olarak bildirilmiştir (FDA-2002, FDA-2004).

KK'li hastalarda KT sırasında İAH gelişimi için risk faktörleri bilinmemektedir. Kudoh ve ark. (Kudoh-2008) tarafından yapılmış bir çalışmada küçük hücre dışı akciğer kanserinde KT'ye bağlı İAH gelişimi için belirlenmiş risk faktörleri arasında ileri yaş, performans skorunun düşük olması, tomografide normal akciğer alanının azalmış olması, birlikte olan kalp hastalığı ve önceden var olan kronik İAH sayılmıştır. Buna paralel olarak, daha önce gefitinib alan akciğer kanserli hastalarda, önceden var olan akciğer hastalığının İAH gelişimi açısından bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (Takano-2004, Ando-2006). Benzer risk durumu oksaliplatin alan hastalar için de geçerli olabilir. Usui ve ark.'nın çalışmasında (Usui-2011) 4 hastanın 1 tanesinde KT öncesi İAH mevcuttu. Shimura ve ark.'nın çalışmasında (Shimura-2010), 11 hastadan 10 tanesinin tedavi öncesi çekilmiş akciğer tomografilerinde pulmoner gölgelenme olması dikkati çekmektedir. Chan ve ark.'nın olgusunda (Chan-2011) KT öncesi çekilen akciğer tomografisinde hafif interstisyel değişiklikler vardı, ancak hasta asemptomatik idi. Dahası Wilcox ve ark. (Wilcox-2008) akciğer toksisitesi gelişen olgularda tedavi öncesi akciğer lezyonları olduğunu tespit etmiş ve önceden var olan lezyonların akciğer toksisite gelişimi için bir risk faktörü olduğunu iddia etmişlerdir. Bu yazarlar oksaliplatin tedavisine bağlı gelişen bir İAH vakasını kaybettikten sonra tıbbi kayıtları incelemişler ve 2000-2006 arasında, farklı akciğer hastalıkları olup da oksaliplatin alan 26 hasta saptamışlardı. Bu hastalardan 3 tanesinde ( $3/26=12\%$ ) oksaliplatin öncesi İAH tespit edilmiş ve hepsinde oksaliplatin tedavisi sonrası radyolojik ve klinik kötüleşme olmuştur. Asemptomatik veya minimal semptomatik olan bu 3 vakanın FOLFOX öncesi akciğer tomografileri İAH ile uyumlu olduğu halde, klinik olarak önemli olmadığı düşünülmüştür. Diğer 23 hastada tedaviye bağlı bir kötüleşme olmamıştı. Öte yandan karboplatinli kombinasyon alan hastaları bildiren 2 çalışmada (Dimopoulou-2004, Dimopoulou-2002) klinik ve radyolojik bulgu olmasa da geçici fonksiyonel etkilenme (CO difüzyon kapasitesinde azalma) saptanmıştı. Buna göre yazarlar güncel rehberlerde KK tedavisi öncesi akciğer görüntülemesi ve fonksiyonel değerlendirme bulunmadığını, sunulan bu 3 olgunun önceden İAH'ı olan hastalarda oksaliplatin kullanımının pulmoner toksisiteye yol açabileceği endişesini doğurduğunu, eğer böyle ise güncel klinik uygulamayı değiştirerek oksaliplatin veya platin türevleri kullanılmadan önce akciğer fonksiyon testleri ve/veya HRCT ile muhtemel bir İAH'nın ekarte edilmesi gerektiğini

savunmuşlardır. Bizim KT sonrası akciğer fibrozisi gelişen tek olgumuzda KT öncesi çekilen akciğer tomografii normaldi. Buna karşın KT öncesi fibrozis bulguları olan diğer olgumuzda KT sonrası radyolojik bulgularda bir değişiklik veya kötüleşme olmamıştı.

Akciğer fibrozisi gelişen olgumuz hasta serimizdeki en yaşlı 3 hastadan biri idi. Bazı çalışmalarda akciğer fibrozisi gelişimi açısından ileri yaşın bir risk faktörü olduğu ifade edilmiştir (Kudoh-2008). Ortanca yaş Shimura ve ark.'nın çalışmasında 61, Usui ve ark.'nın çalışmasında 65,5 olarak bildirilmiştir. Tablo 5.1'deki toplam 32 olgunun ortanca yaşı 69'dur.

Literatürdeki akciğer fibrozisi olgularına bakıldığında çoğunun erkek hasta olduğu görülmektedir. Tablo 5.1'deki olguların %78'ierkektir. Shimura ve ark.'nın çalışmasında rapor edilen 11 ve Usui ve ark.'nın çalışmasında bildirilen 4 hastanın tamamı erkektir.

Oksaliplatine bağlı akciğer toksisitesi öksürük, dispne ve solunum yetmezliği ile ilerleyici bir seyir gösterebileceği gibi bazen de asemptomatik olabilir. Wilcox ve ark.'nın (Wilcox-2008) sunduğu 3 olguda tedavi öncesi akciğer tomografisinde mevcut olan interstisyel tutulum hastalar asemptomatik olduğu için dikkate alınmamıştır. Bu hastalardan bir tanesi KT sonrası kaybedilmiştir. Benzer şekilde Hannan ve ark. (Hannan-2012)'nin sunduğu olguda dispne ve hemoptizi ile başvurmadan 4 hafta önce çekilen evreleme tomografisinde görülen bilateral periferik subplevral retiküler değişiklikler ve interlobüler septal kalınlaşmaya yönelik bir tedbir alınmamış ve hasta bundan 4 hafta sonra hızlı ilerleyen bir klinik tablo ile kaybedilmiştir.

Kanser hastalarında akciğer tomografisindeki infiltratif görünüm yapan enfeksiyonlar, kalp yetmezliği, malinite ve akciğer kanaması gibi diğer nedenler ayırıcı tanıda düşünülmeli ve ekarte edilmelidir.

Oksaliplatinin akciğer parankimine direk hasarını gösteren objektif bir kanıt bulunmamaktadır. Bilinen tek şey glutasyon eksikliği yaparak karaciğer zedelenmesi yaptığıdır. Bir antioksidan olan glutasyonu azaltarak endotel ve perivasküler hasar ile hepatik sinüzoid obstrüksiyonu neticesinde karaciğer zedelenmesi yaptığı düşünülmektedir (Rubbia-Brandt-2004). Glutasyon, akciğer dokusunda da oksidatif hasara karşı koruyucu önemli bir antioksidandır. Azalması fibrozis ile sonuçlanan interstisyel pnömoniye yol açıyor olabilir. Ancak antioksidanların bu durumda yararlı olduğuna dair bir kanıt da bulunmamaktadır.

Oksaliplatine bağlı gelişen fibrozisin standart bir tedavisi olmamakla birlikte genellikle ilaç kesilir ve yüksek doz steroid verilir. Prognoz genellikle kötüdür. Literatürdeki olgu sunumları hızlı seyirli ve ölümcüldür. Son 5 yılda oksaliplatin kullanımının hızla artmış olması ve literatürdeki yetersiz veri nedeniyle bazı otörler oksaliplatin tedavisinden önce spirometri yapılmasını önermişlerdir. Klinisyenler potansiyel pulmoner toksisiteyi akıldan çıkarmamalı, özellikle önceden akciğer bulgusu olan, yaşlı ve erkek hastalarda dikkatli olmalıdırlar.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Bu çalışmada, oksaliplatin tedavisi almış kanser hastalarında tedavi öncesi ve sonrası akciğerin radyolojik görüntüleri karşılaştırılarak oksaliplatine bağlı gelişmiş olması muhtemel akciğer fibrozisi sıklığı ve bu duruma yol açabilecek risk faktörleri araştırıldı.
2. Oksaliplatin alan 190 hastanın 1 tanesinde tedavi sonrası çekilen akciğer tomografisinde akciğer fibrozisi saptandı. Tedavi öncesi akciğer fibrozisi olan bir başka olguda tedavi sonrası kötüleşme olmadı.
3. Akciğer fibrozisi gelişen olgu erkek ve en yaşlı 3. hasta idi. 6 kür FOLFOX4 tedavisi almıştı.
4. Bu çalışmadaki tek olgu literatürdeki 50 civarındaki olgu ile birlikte değerlendirildiğinde, klinisyenlerin oksaliplatin kullanırken potansiyel pulmoner toksisiteyi akıldan çıkarmamaları, özellikle önceden akciğer bulgusu olan, yaşlı ileri ve erkek hastalarda dikkatli olmaları gerektiği söylenebilir.

## 7. KAYNAKLAR

- Alberts SR, Sargent DJ, Nair S, Mahoney MR, Mooney M, Thibodeau SN, et al. Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: a randomized trial. *JAMA*. 2012;307(13):1383-93.
- Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, Sharif S, Colangelo LH, Lopa SH, et al. Initial safety report of NSABP C-08: A randomized phase III study of modified FOLFOX6 with or without bevacizumab for the adjuvant treatment of patients with stage II or III colon cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(20):3385-90.
- Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, Sharif S, Petrelli NJ, Lopa SH, et al. Bevacizumab in stage II-III colon cancer: 5-year update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-08 trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(3):359-64.
- Ando M, Okamoto I, Yamamoto N, Takeda K, Tamura K, Seto T, et al. Predictive factors for interstitial lung disease, antitumor response, and survival in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. *J Clin Oncol*. 2006;24(16):2549-56.
- Andou H, Itoh K, Tsuda T. [A case of fluorouracil-induced pneumonitis]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*. 1997;35(10):1080-3 (ABSTRACT)
- André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC) Investigators. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2343-51.
- André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(19):3109-16.
- Andre T, Colin P, Louvet C, Gamelin E, Bouche O, Achille E, et al. Semimonthly versus monthly regimen of fluorouracil and leucovorin administered for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer: results of a randomized trial. *J Clin Oncol*. 2003;21(15):2896-903.
- André T, Quinaux E, Louvet C, Colin P, Gamelin E, Bouche O, et al. Phase III study comparing a semimonthly with a monthly regimen of fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for stage II and III colon cancer patients: final results of GERCOR C96.1. *J Clin Oncol*. 2007 Aug 20;25(24):3732-8.
- Arévalo Lobera S, Sagastibeltza Mariñelarena N, Elejoste Echeberría I, Melé Olivé M, Egaña Otaño L, Basterretxea Badiola L, et al. Fatal pneumonitis induced by oxaliplatin. *Clin Transl Oncol*. 2008;10(11):764-7.
- Ballinger AB, Anggiansah C. Colorectal cancer. *BMJ*. 2007;335(7622):715-8.
- Bayraktar S, Bayraktar UD, Rocha-Lima CM. Timing of adjuvant and neoadjuvant therapy in colorectal cancers. *Clin Colorectal Cancer*. 2010;9(3):144-9.
- Blumenschein GR Jr, Gatzemeier U, Fossella F, Stewart DJ, Cupit L, Cihon F, et al. Phase II, multicenter, uncontrolled trial of single-agent sorafenib in patients with relapsed or refractory, advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(26):4274-80.
- Brandi G, Pantaleo MA, Galli C, Falcone A, Antonuzzo A, Mordenti P, et al. Hypersensitivity reactions related to oxaliplatin (OHP). *Br J Cancer*. 2003;89(3):477-81.
- Camus P, Bonniaud P, Fanton A, Camus C, Baudaun N, Foucher P. Drug-induced and iatrogenic infiltrative lung disease. *Clin Chest Med*. 2004;25(3):479-519.

- Carrato A, Kohne C, Bedenne L, Popov I, Bouche O, Gaspar E, et al. Folinic acid modulated bolus 5-FU or infusional 5-FU for adjuvant treatment of patients of UICC stage III colon cancer: Preliminary analysis of the PETACC-2-study (abstract). *J Clin Oncol* 2006; 24:3563.
- Chan AK, Choo BA, Glaholm J. *Onkologie*. 2011;34(8-9):443-6. (ABSTRACT)
- Chau I, Norman AR, Cunningham D, Tait D, Ross PJ, Iveson T, et al. A randomised comparison between 6 months of bolus fluorouracil/leucovorin and 12 weeks of protracted venous infusion fluorouracil as adjuvant treatment in colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2005;16(4):549-57.
- Chen TC, Hinton DR, Leichman L, Atkinson RD, Apuzzo ML, Couldwell WT. Multifocal inflammatory leukoencephalopathy associated with levamisole and 5-fluorouracil: case report. *Neurosurgery*. 1994;35(6):1138-42.
- Cleverley JR, Screatton NJ, Hiorns MP, Flint JD, Müller NL. Drug-induced lung disease: high-resolution CT and histological findings. *Clin Radiol*. 2002;57(4):292-9.
- Dahlqvist C, Fremault A, Carrasco J, Colinet B. [Obliterative bronchiolitis with organising pneumonia following FOLFOX 4 chemotherapy]. *Rev Mal Respir*. 2010;27(1):84-7. (ABSTRACT)
- de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18(16):2938-47.
- de Gramont A, Van Cutsem E, Schmoll HJ, Tabernero J, Clarke S, Moore MJ, et al. Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(12):1225-33.
- de Gramont A, Vignoud J, Tournigand C, Louvet C, André T, Varette C, et al. Oxaliplatin with high-dose leucovorin and 5-fluorouracil 48-hour continuous infusion in pretreated metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 1997;33(2):214-9.
- Dencausse Y, Hartung G, Sturm J, Kopp-Schneider A, Hagmüller E, Wojatschek C, et al. Adjuvant chemotherapy in stage III colon cancer with 5-fluorouracil and levamisole versus 5-fluorouracil and leucovorin. *Onkologie*. 2002;25(5):426-30.
- Des Guetz G, Uzzan B, Morere JF, Perret G, Nicolas P. Duration of adjuvant chemotherapy for patients with non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD007046.
- Dimopoulou I, Efstathiou E, Samakovli A, Dafni U, Mouloupoulos LA, Papadimitriou C, et al. A prospective study on lung toxicity in patients treated with gemcitabine and carboplatin: clinical, radiological and functional assessment. *Ann Oncol*. 2004;15(8):1250-5.
- Dimopoulou I, Galani H, Dafni U, Samakovii A, Roussos C, Dimopoulos MA. A prospective study of pulmonary function in patients treated with paclitaxel and carboplatin. *Cancer*. 2002;94(2):452-8.
- Doğan N. Kolorektal kanserli hastaların adjuvan kemoterapisinde okzaliplatin içeren kombinasyonların etkinlik ve yan etkilerinin değerlendirilmesi. Ankara: Gazi Üniversitesi; 2010.76 s.
- Extra JM, Espie M, Calvo F, Ferme C, Mignot L, Marty M. Phase I study of oxaliplatin in patients with advanced cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1990;25(4):299-303.
- Fekrazad MH, Eberhardt S, Jones DV, Lee FC. Development of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia with platinum-based chemotherapy for metastatic rectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2010;9(3):177-8.



- Francini G, Petrioli R, Lorenzini L, Mancini S, Armenio S, Tanzini G, et al. Folinic acid and 5-fluorouracil as adjuvant chemotherapy in colon cancer. *Gastroenterology*. 1994;106(4):899-906.
- Gagnadoux F, Roiron C, Carrie E, Monnier-Cholley L, Lebeau B. Eosinophilic lung disease under chemotherapy with oxaliplatin for colorectal cancer. *Am J Clin Oncol*. 2002;25(4):388-90.
- Garrido M, O'Brien A, González S, Clavero JM, Orellana E. Cryptogenic organizing pneumonitis during oxaliplatin chemotherapy for colorectal cancer: case report. *Chest*. 2007;132(6):1997-9.
- Gibbs P, Handolias D, McLaughlin S, Chapman M, Johns J, Faragher I. Single-institution experience of adjuvant 5-fluorouracil-based chemotherapy for stage III colon cancer. *Intern Med J*. 2008;38(4):265-9.
- Gowda A, Goel R, Berdzik J, Leichman CG, Javle M. Hypersensitivity Reactions to oxaliplatin: incidence and management. *Oncology (Williston Park)*. 2004;18(13):1671-5
- Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, O'Rourke MA, Frontiera MS, Jackson DV, et al. Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089. *J Clin Oncol*. 2005;23(34):8671-8.
- Haller DG, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(11):1465-71
- Hannan LM, Yoong J, Chong G, McDonald CF. Interstitial lung disease in a patient treated with oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin (FOLFOX) for metastatic colorectal cancer. *Radiol Oncol*. 2012;46(4):360-2.
- Hendren S, Birkmeyer JD, Yin H, Banerjee M, Sonnenday C, Morris AM. Surgical complications are associated with omission of chemotherapy for stage III colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2010;53(12):1587-93.
- Hennig IM, Naik JD, Brown S, Szubert A, Anthony DA, Jackson DP, et al. Severe sequence-specific toxicity when capecitabine is given after Fluorouracil and leucovorin. *J Clin Oncol*. 2008;26(20):3411-7
- Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, Childs BH, Hainsworth JD, Cohn AL, Wong L, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3523-9.
- Hoff PM, Saad ED, Costa F, Coutinho AK, Caponero R, Prolla G, et al. Literature review and practical aspects on the management of oxaliplatin-associated toxicity. *Clin Colorectal Cancer*. 2012;11(2):93-100.
- <http://www.drugs.com/sfx/oxaliplatin-side-effects.html>
- Imamura H, Sano K, Harihara Y, Noie T, Hasegawa K, Minagawa M, et al. Complete remission of disease for 5 years following initial and repeat resection of the liver for the removal of 22 metastases of colorectal origin. *Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2003;10:321-4.
- International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. *Lancet*. 1995;345(8955):939-44.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin*. 2008;58(2):71-96.

- Jung KH, Kil SY, Choi IK, Seo JH, Shin C, Kim YS, et al. Interstitial lung diseases in patients treated with oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin (FOLFOX). *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10(10):1181-2.
- Kimmel DW, Wijdicks EF, Rodriguez M. Multifocal inflammatory leukoencephalopathy associated with levamisole therapy. *Neurology.* 1995;45(2):374-6.
- Köhne CH, Bedenne L, Carrato A, Bouché O, Popov I, Gaspà L, et al. A randomised phase III intergroup trial comparing high-dose infusional 5-fluorouracil with or without folinic acid with standard bolus 5-fluorouracil/folinic acid in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: the Pan-European Trial in Adjuvant Colon Cancer 2 study. *Eur J Cancer.* 2013;49(8):1868-75.
- Kudoh S, Kato H, Nishiwaki Y, Fukuoka M, Nakata K, Ichinose Y et al. Interstitial lung disease in Japanese patients with lung cancer: a cohort and nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(12):1348-57.
- Kuebler JP, Colangelo L, O'Connell MJ, Smith RE, Yothers G, Begovic M, et al. Severe enteropathy among patients with stage II/III colon cancer treated on a randomized trial of bolus 5-fluorouracil/leucovorin plus or minus oxaliplatin: a prospective analysis. *Cancer.* 2007;110(9):1945-50.
- Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, Smith RE, Colangelo LH, Yothers G, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol.* 2007;25(16):2198-204.
- Lee EJ, Lee SY, In KH, Kim CH, Park S. Organizing pneumonia associated with oxaliplatin-combined chemotherapy: a case report. *Med Princ Pract.* 2012;21(1):89-92.
- Lembersky BC, Wieand HS, Petrelli NJ, O'Connell MJ, Colangelo LH, Smith RE, et al. Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06. *J Clin Oncol.* 2006;24(13):2059-64.
- Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist.* 2007;12(5):601-9.
- Lim JH, Kim H, Choi WG, Lee MH. Interstitial lung disease associated with FOLFOX chemotherapy. *J Cancer Res Ther.* 2010;6(4):546-8.
- Limper AH. Chemotherapy-induced lung disease. *Clin Chest Med.* 2004;25(1):53-64.
- Mehta NN, Ravikumar R, Coldham CA, Buckels JA, Hubscher SG, Bramhall SR, et al. Effect of preoperative chemotherapy on liver resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol.* 2008;34(7):782-6.
- Misset JL: Oxaliplatin in practice. *Br J Cancer* 1998; 77(suppl 4):4–7.
- Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Goodman PJ, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med.* 1990;322(6):352-8.
- Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Tangen CM, et al. Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report. *Ann Intern Med.* 1995;122(5):321-6.
- Mundt P, Mochmann HC, Ebhardt H, Zeitz M, Duchmann R, Pauschinger M. Pulmonary fibrosis after chemotherapy with oxaliplatin and 5-fluorouracil for colorectal cancer. *Oncology.* 2007;73(3-4):270-2.

- Muneoka K, Shirai Y, Sasaki M, Wakai T, Sakata J, Hatakeyama K. Interstitial pneumonia arising in a patient treated with oxaliplatin, 5-fluorouracil, and, leucovorin (FOLFOX). *Int J Clin Oncol*. 2009 Oct;14(5):457-9.
- Nakagawa M, Hamada A, Yoshihara Y, Ishizaka T, Fukushima M, Takahashi N, Sawada R, Mukai J. [A case of interstitial lung diseases in patient treated with oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin (FOLFOX)]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2011;38(2):317-20.
- Nakano H, Oussoultzoglou E, Rosso E, Casnedi S, Chenard-Neu MP, Dufour P, et al. Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. *Ann Surg*. 2008;247(1):118-24.
- Nebeker JR, Barach P, Samore MH. Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. *Ann Intern Med*. 2004;140(10):795-801.
- NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA*. 1990;264(11):1444-50.
- O'Connell MJ, Laurie JA, Kahn M, Fitzgibbons RJ Jr, Erlichman C, Shepherd L, et al. Prospectively randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy in patients with high-risk colon cancer. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):295-300.
- O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, Macdonald JS, Haller DG, Mayer RJ, Wieand HS. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol*. 1997;15(1):246-50.
- O'Driscoll BR, Hasleton PS, Taylor PM, Poulter LW, Gattameneni HR, Woodcock AA. Active lung fibrosis up to 17 years after chemotherapy with carmustine (BCNU) in childhood. *N Engl J Med*. 1990;323(6):378-82.
- Ohori H, Takahashi M, Ogasawara N, Suzuki M, Miyate Y, Kato S. [Two cases of interstitial lung diseases in patients treated with oxaliplatin, 5-fluorouracil and Leucovorin (FOLFOX)]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2009;36(2):295-8. (ABSTRACT)
- Ozkan M, Dweik RA, Ahmad M. Drug-induced lung disease. *Cleve Clin J Med*. 2001;68(9):782-5.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005;55(2):74-108.
- Pasetto LM, Monfardini S. Is acute dyspnea related to oxaliplatin administration? *World J Gastroenterol*. 2006;12(36):5907-8.
- Pena Alvarez C, Suh Oh HJ, Sáenz de Miera Rodríguez A, García Arroyo FR, Covela Rúa M, Salgado Boquete L, et al. Interstitial lung disease associated with oxaliplatin: description of two cases. *Clin Transl Oncol*. 2009;11(5):332-3.
- Pinedo HM, Peters GF. Fluorouracil: biochemistry and pharmacology. *J Clin Oncol*. 1988;6(10):1653-64.
- Pontes LB, Armentano DP, Soares A, Gansl RC. Fatal pneumonitis induced by oxaliplatin: description of three cases. *Case Rep Oncol*. 2012;5(1):104-9.
- Poplin EA, Benedetti JK, Estes NC, Haller DG, Mayer RJ, Goldberg RM, et al. Phase III Southwest Oncology Group 9415/Intergroup 0153 randomized trial of fluorouracil, leucovorin, and levamisole versus fluorouracil continuous infusion and levamisole for adjuvant treatment of stage III and high-risk stage II colon cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(9):1819-25.
- Porschen R, Bermann A, Löffler T, Haack G, Rettig K, Anger Y, et al. Fluorouracil plus leucovorin as effective adjuvant chemotherapy in curatively resected stage III colon cancer: results of the trial adjCCA-01. *J Clin Oncol*. 2001;19(6):1787-94.

- Prochilo T, Abeni C, Bertocchi P, Zaniboni A. Oxaliplatin-induced lung toxicity. Case report and review of the literature. *Curr Drug Saf.* 2012;7(2):179-82.
- QUASAR Collaborative Group. Comparison of fluorouracil with additional levamisole, higher-dose folinic acid, or both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: a randomised trial. *Lancet.* 2000;355(9215):1588-96.
- Ramanathan RK, Clark JW, Kemeny NE, Lenz HJ, Gococo KO, Haller DG, et al. Safety and toxicity analysis of oxaliplatin combined with fluorouracil or as a single agent in patients with previously treated advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(15):2904-11.
- Rivera MP, Detterbeck FC, Socinski MA, Moore DT, Edelman MJ, Jahan TM, et al. Impact of preoperative chemotherapy on pulmonary function tests in resectable early-stage non-small cell lung cancer. *Chest.* 2009;135(6):1588-95.
- Rosenow EC 3rd, Limper AH. Drug-induced pulmonary disease. *Semin Respir Infect.* 1995;10(2):86-95.
- Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth AD, Brezault C, Le Charpentier M, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2004;15(3):460-6.
- Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth AD, Brezault C, Le Charpentier M, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2004;15(3):460-6
- Ryu CG, Jung EJ, Kim G, Kim SR, Hwang DY. Oxaliplatin-induced Pulmonary Fibrosis: Two Case Reports. *J Korean Soc Coloproctol.* 2011;27(5):266-9.
- Sakamoto J, Ohashi Y, Hamada C, Buyse M, Burzykowski T, Piedbois P; Meta-Analysis Group of the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum; Meta-Analysis Group in Cancer. Efficacy of oral adjuvant therapy after resection of colorectal cancer: 5-year results from three randomized trials. *J Clin Oncol.* 2004;22(3):484-92.
- Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, Goldberg RM, Hantel A, Thomas JP, et al. Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. *J Clin Oncol.* 2007;25(23):3456-61.
- Sanoff HK, Carpenter WR, Martin CF, Sargent DJ, Meyerhardt JA, Stürmer T, et al. Comparative effectiveness of oxaliplatin vs non-oxaliplatin-containing adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(3):211-27
- Sanofi-Aventis. Eloxatin® prescribing information [Web site]. <http://productssanofi-aventisus/eloxatin/eloxatinhtml>. Accessed: August 13, 2010.
- Sargent DJ, Wieand HS, Haller DG, Gray R, Benedetti JK, Buyse M, et al. Disease-free survival versus overall survival as a primary end point for adjuvant colon cancer studies: individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol.* 2005;23(34):8664-70.
- Savarese DM, Gordon J, Smith TW, Litofsky NS, Licho R, Ragland R, et al. Cerebral demyelination syndrome in a patient treated with 5-fluorouracil and levamisole. The use of thallium SPECT imaging to assist in noninvasive diagnosis--a case report. *Cancer.* 1996;77(2):387-9.
- Schmoll HJ, Tabernero J, Maroun JA, et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus bolus 5-fluorouracil/leucovorin (5-FU/LV) as adjuvant therapy for stage III colon

- cancer: Survival follow-up of study NO16968 (XELOXA) (abstract). *J Clin oncol* 2012; 30 (suppl 4): abstract 388.
- Shimura T, Fuse N, Yoshino T, Minashi K, Tahara M, Doi T, et al. Clinical features of interstitial lung disease induced by standard chemotherapy (FOLFOX or FOLFIRI) for colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2010;21(10):2005-10.
- Sleijfer S. Bleomycin-induced pneumonitis. *Chest*. 2001;120(2):617-24.
- Smith RE, Colangelo L, Wieand HS, Begovic M, Wolmark N. Randomized trial of adjuvant therapy in colon carcinoma: 10-year results of NSABP protocol C-01. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(15):1128-32.
- Snyder LS, Hertz MI. Cytotoxic drug-induced lung injury. *Semin Respir Infect*. 1988;3(3):217-28.
- Taieb J, Tabernero J, Mini E, et al. Adjuvant FOLFOX4 with or without cetuximab in patients with resected stage III coloncancer: DFS and OS results and subgroup analysis of the PETACC8 Intergroup Phase III Trial (abstract). ESMO Congress, Vienna, Austria, September 30, 2012.
- Takano T, Ohe Y, Kusumoto M, Tateishi U, Yamamoto S, Nokihara H, et al. Risk factors for interstitial lung disease and predictive factors for tumor response in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with gefitinib. *Lung Cancer*. 2004;45(1):93-104.
- Torrisi JM, Schwartz LH, Gollub MJ, Ginsberg MS, Bosl GJ, Hricak H. CT findings of chemotherapy-induced toxicity: what radiologists need to know about the clinical and radiologic manifestations of chemotherapy toxicity. *Radiology*. 2011;258(1):41-56.
- Trisolini R, Lazzari Agli L, Tassinari D, Rondelli D, Cancellieri A, Patelli M, et al. Acute lung injury associated with 5-fluorouracil and oxaliplatin combined chemotherapy. *Eur Respir J*. 2001;18(1):243-5.
- Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H 3rd, Carrato A, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med*. 2005;352(26):2696-704.
- U.S. Food and Drug Administration. Drug Approval Package: eloxatin (oxaliplatin) NDA #021492. In Edition 2004.
- U.S. Food and Drug Administration. Drug Approval Package: eloxatin (oxaliplatin) NDA #21–492. In Edition 2002.
- Usui K, Katou Y, Furushima K, Tanaka Y, Tanai C, Ishihara T. Interstitial lung disease during chemotherapy combined with oxaliplatin and/or bevacizumab in advanced colorectal cancer patients. *Jpn J Clin Oncol*. 2011;41(4):498-502.
- Vahid B, Marik PE. Pulmonary complications of novel antineoplastic agents for solid tumors. *Chest*. 2008;133(2):528-38.
- Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G, Barone C, Aranda E, Nordlinger B, et al. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. *J Clin Oncol*. 2009 Jul 1;27(19):3117-25.
- Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, Wu TT, Zorzi D, Hoff PM, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol*. 2006;24(13):2065-72
- Wardley AM, Hiller L, Howard HC, Dunn JA, Bowman A, Coleman RE, et al.; tAnGo Trial Collaborators. tAnGo: a randomised phase III trial of gemcitabine in paclitaxel-containing, epirubicin/cyclophosphamide-based, adjuvant chemotherapy for early

- breast cancer: a prospective pulmonary, cardiac and hepatic function evaluation. *Br J Cancer*. 2008;99(4):597-603.
- Watkins J, Slade JH, Phan A, Eng C, Weissferdt A, Overman MJ. Fatal diffuse alveolar damage associated with oxaliplatin administration. *Clin Colorectal Cancer*. 2011;10(3):198-202.
- Wilcox BE, Ryu JH, Kalra S. Exacerbation of pre-existing interstitial lung disease after oxaliplatin therapy: a report of three cases. *Respir Med*. 2008;102(2):273-9.
- Wolmark N, Fisher B, Rockette H, Redmond C, Wickerham DL, Fisher ER, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or BCG for colon cancer: results from NSABP protocol C-01. *J Natl Cancer Inst*. 1988;80(1):30-6.
- Wolmark N, Rockette H, Fisher B, Wickerham DL, Redmond C, Fisher ER, et al. The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-03. *J Clin Oncol*. 1993;11(10):1879-87.
- Wolmark N, Rockette H, Mamounas E, Jones J, Wieand S, Wickerham DL, Bear HD, Atkins JN, Dimitrov NV, Glass AG, Fisher ER, Fisher B. Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin, and levamisole in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-04. *J Clin Oncol*. 1999;17(11):3553-9.
- Yagüe XH, Soy E, Merino BQ, Puig J, Fabregat MB, Colomer R. Interstitial pneumonitis after oxaliplatin treatment in colorectal cancer. *Clin Transl Oncol*. 2005;7(11):515-7.
- Ychou M, Raoul JL, Douillard JY, Gourgou-Bourgade S, Bugat R, Mineur L, et al. A phase III randomised trial of LV5FU2 + irinotecan versus LV5FU2 alone in adjuvant high-risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802). *Ann Oncol*. 2009;20(4):674-80.
- Yerushalmi R, Kramer MR, Rizel S, Sulkes A, Gelmon K, Granot T, et al. Decline in pulmonary function in patients with breast cancer receiving dose-dense chemotherapy: a prospective study. *Ann Oncol*. 2009;20(3):437-40.
- Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, Kuebler JP, Colangelo LH, Petrelli NJ, et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol*. 2011;29(28):3768-74.
- Zaniboni A, Labianca R, Marsoni S, Torri V, Mosconi P, Grilli R, et al. GIVIO-SITAC 01: A randomized trial of adjuvant 5-fluorouracil and folinic acid administered to patients with colon carcinoma--long term results and evaluation of the indicators of health-related quality of life. *Gruppo Italiano Valutazione Interventi in Oncologia. Studio Italiano Terapia Adiuvante Colon. Cancer*. 1998;82(11):2135-44.