



T. C.  
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**METASTATİK KOLOREKTAL KANSERLERDE UZUN İNFÜZYON 5-FU/FA  
İLE IV BOLUS  
5-FU/FA/İRİNOTEKANIN ETKİNLİK VE YAN ETKİLERİNİN  
GÖZLEMLENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. ÖZLEM ÇOBAN YÜKSEL

KAYSERİ-2005



T. C.  
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**METASTATİK KOLOREKTAL KANSERLERDE UZUN İNFÜZYON 5-FU/FA  
İLE IV BOLUS  
5-FU/FA/İRİNOTEKANIN ETKİNLİK VE YAN ETKİLERİNİN  
GÖZLEMLENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. ÖZLEM ÇOBAN YÜKSEL

Danışman  
Prof. Dr. MUSTAFA ALTINBAŞ

KAYSERİ-2005

## **TEŐEKKÖR**

Bu çalışmanın hazırlanmasında katkıları olan hocalarım Prof. Dr. Mustafa Altınbaş, Doç. Dr. Özlem Er, Yrd. Doç. Dr. Metin Özkan'a teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	
.....	ii
KISALTMALAR .....	iii
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ .....	iv
ÖZET.....	v
İNGİLİZCE ÖZET.....	vii
GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
GENEL BİLGİLER .....	3
Epidemiyoloji.....	3
Etiyoloji.....	4
Patoloji .....	8
Klinik Özellikler ve Tanı .....	9
Evrelendirme ve Prognostik Faktörler .....	11
Tarama ve Korunma	
.....	13
Tedavi	
.....	18
HASTALAR VE YÖNTEM .....	25
BULGULAR.....	29
TARTIŞMA .....	35
SONUÇLAR .....	46
KAYNAKLAR .....	48
TEZ ONAY	
SAYFASI.....	60

## KISALTMALAR

<b>AJCC</b>	: American Joint Committee on Cancer
<b>AKD</b>	: Amerikan Kanser Derneği
<b>APC</b>	: Adenomatöz Polipozis Coli
<b>BSC</b>	: Best Supportive Care (En iyi destek bakımı)
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>CEA</b>	: Karsino Embriyonik Antijen
<b>CPT-11</b>	: İrinotekan
<b>ÇKBt</b>	: Çift Kontrastlı Baryum tetkiki
<b>ÇCS</b>	: Çevresel Cerrahi Sınır
<b>DCC</b>	: Deleted in Colon Cancer
<b>DGKT</b>	: Dışkıda Gizli Kan Testi
<b>DPD</b>	: Dihidropirimidin Dehidrogenaz
<b>ECOG</b>	: Eastern Cooperative Oncology Group
<b>FA</b>	: Folinik asit
<b>FAP</b>	: Familyal Adenomatöz Polipozis
<b>5-FU</b>	: 5-Fluorourasil
<b>HNPkk</b>	: Hereditör Nonpolipozis Kolorektal Kanser
<b>iv</b>	: İntravenöz
<b>KRK</b>	: Kolorektal Kanser
<b>KT</b>	: Kemoterapi
<b>LOH</b>	: Loss of Heterozigosty
<b>MR</b>	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
<b>n</b>	: hasta sayısı
<b>NCI/NIH</b>	: National Cancer Institute/National Institutes of Health
<b>NSAİİ</b>	: Nonsteroid Antiinflatuar İlaç
<b>OS</b>	: Genel Sağkalım
<b>PFS</b>	: Progresyonsuz Sağkalım
<b>PKC beta 2</b>	: Protein Kinaz C beta II
<b>PS</b>	: Performans Statusu
<b>RT</b>	: Radyoterapi
<b>TNM</b>	: Tümör Nodül Metastaz
<b>UFT</b>	: Urasil Tegafur
<b>UICC</b>	: Union Internationale Contre le Cancer
<b>USG</b>	: Ultrasonografi

## TABLO VE ŐEKİLLER

	<b>Sayfa no:</b>
<b>Tablo 1</b> : KRK'lerin Dünya Sağlık Örgütü histolojik sınıflaması.	9
<b>Tablo 2</b> : Modifiye Dukes (Astler-Coller) Sınıflaması.	11
<b>Tablo 3</b> : TNM sınıflamasındaki parametreler.	12
<b>Tablo 4</b> : TNM evreleme sistemi.	12
<b>Tablo 5</b> : Amerikan Kanser Derneği'nin kolorektal adenom ve kanser tarama klavuzu	15
<b>Tablo 6</b> : Amerikan Kanser Derneği'nin kolorektal adenom ve kanserlerin erken tanısı amacıyla yayınladığı tarama kılavuzu	16
<b>Tablo 7</b> : ECOG performans Skalası.	26
<b>Tablo 8</b> : Hastaların genel özellikleri.	30
<b>Tablo 9</b> : Kemoterapi yanıt değerlendirmesi.	31
<b>Tablo 10</b> : Yan etkiler.	33
<b>Tablo 11</b> : Uzun infüzyon 5-FU/FA ile yapılan çalışmalar.	38
<b>Tablo 12</b> : Bolus 5-FU/FA+irinotekan ile yapılan çalışmalar.	44
<b>Tablo 13</b> : Çalışmamızın sonuçları.	45
<b>Şekil 1</b> : Progresyonsuz sağkalım eğrisi (her iki grup).	32
<b>Şekil 2</b> : Genel sağkalım eğrisi (her iki grup).	32

## ÖZET

**Amaç:** Metastatik kolorektal kanser tedavisinde klasik ilaç olan 5-fluorourasil/folinik asit (5-FU/FA)' e eklendiğinde sağ kalım avantajı sağlayan ilk ilaç irinotekandır. Bu çalışmada intravenöz (iv) uzun infüzyon (22 saat) şeklinde verilen 5-FU/FA kombinasyonu ile iv bolus şeklinde verilen 5-FU/FA'e eklenen irinotekan kombinasyonunun etkinlik ve yan etkisinin gözlemlenmesi planlandı. Amacımız, uzun infüzyon 5-FU/FA ile bolus 5-FU/FA+irinotekan kombinasyonunu etkinlik ve yan etkiler yönünden karşılaştırmaktır.

**Hastalar ve Yöntem:** Otuz metastatik kolorektal kanserli hasta çalışmaya alındı. Hastaların tümünde histopatolojik olarak ispatlanmış kolon ya da rektum kanseri ve görüntüleme yöntemleri ile gösterilmiş en az bir metastaz odağı vardı. Hastalar metastatik hastalık için birinci sıra olarak tedavi edildi. 30 hasta iki kola ayrıldı. Birinci (A) kola 5-FU 425 mg/m<sup>2</sup> /gün beş gün iv bolus, FA 20 mg/m<sup>2</sup>/gün beş gün iv bolus, irinotekan (CPT-11) 180 mg/m<sup>2</sup> 1.gün 90 dakika iv infüzyon şeklinde 28 gün ara ile uygulandı. İkinci (B) kola 5-FU 1000 mg/m<sup>2</sup>/gün beş gün 22 saat iv infüzyon, FA 100 mg/m<sup>2</sup>/gün beş gün 2 saat iv infüzyon şeklinde 28 gün ara ile uygulandı. Objektif cevap oranı, tedavi yararlanımı, yaşam süreleri ve yan etkiler değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmada 17'si (%56.7) kadın, 13'ü (%43.3) erkek toplam 30 hasta değerlendirildi. Hastaların 14'ü 1.grupta (A), 16'sı 2.grupta (B) kemoterapi aldı. Hasta sayısı, cinsiyet, yaş, performans durumu ve uygulanan kür sayısı açısından gruplar arasında fark yoktu. Otuz hastaya toplam 145 kür kemoterapi uygulandı.

A kolunda medyan 5.5 (2-6) , B kolunda medyan 6 (3-6) kür kemoterapi verildi. A grubunda 1 hasta (%7.1) tedaviye tam cevap, 1 hasta (%7.1) kısmi cevap verirken (objektif cevap oranı %14.3), 4 hasta (%28.6) stabil olarak kabul edildi (tedavi yararlanımı %42.9). B grubunda ise 1 hasta (%6.3) tedaviye tam cevap, 3 (%18.8) hasta kısmi cevap verirken (objektif cevap oranı %25), 4 hasta (%25) stabil hastalık olarak kabul edildi (tedavi yararlanımı %50). Progresyonsuz sağ kalım A grubunda medyan 9±2.0 ay (%95 GA 5-13), B grubunda medyan 7±2.0 aydı (%95 GA 3-11). Genel sağ kalım (OS) A grubunda medyan 16±3.0 (%95 GA 10-22) ay, B grubunda medyan 15±5.0 (%95 GA 5-25) aydı. Gruplar arasında progresyonsuz sağ kalım ve

genel sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Grade 3-4 yan etki açısından değerlendirildiğinde A grubunda diyare 7 hastada (%50), mukozit 4 hastada (%28.6) ve n6tropeni 6 hastada (%42.9) g6r6l6rken, B grubunda diyare 4 hastada (%25), mukozit 5 hastada (%31) g6r6ld6. B grubunda grade 3-4 n6tropeni g6zlenmedi. Tedaviye bağlı 6l6m g6r6lmedi.

**Sonuç:** Her iki tedavi protokol6 metastatik kolorektal kanserli hastalarda birinci sıra tedavide etkili bulundu. Cevap oranı inf6zyon 5-FU/FA grubunda daha y6ksekti, ancak istatistiksel fark yoktu. Sağ kalım s6releri her iki grupta benzerdi. Bu çalışmada metastatik kolorektal kanserli hastalarda birinci sıra tedavide uzun inf6zyon 5-FU/FA, iv bolus verilen 5-FU/FA'e eklenen irinotekan kadar etkili bulunmuştur. İki protokol de iyi tolere edildi. Tedaviye bağlı 6l6m g6r6lmedi. N6tropeni ve diyare irinotekan grubunda daha sıktı; bu protokol literat6rle uyumlu olarak daha toksik bulundu. Yan etkilerinden dolayı irinotekanın inf6zyonel 5-FU/FA protokolleri ile birlikte kullanılması tercih edilebilir. İnf6zyonel 5-FU/FA toksisitesi d6ř6k ve irinotekanlı bolus 5-FU/FA'ya eş değer etkinlikte ve d6ř6k maliyetli bir rejimdir.

**Anahtar Kelimeler:** Metastatik kolorektal kanser, 5-fluorourasil, folinik asit, irinotekan.



## ABSTRACT

**Aim:** Irinotecan is the first agent that makes survival advantage when added to 5-fluorouracil/folinic acid (5-FU/FA); which is the classical treatment choice in metastatic colorectal cancer. In this study we aimed to compare the effectiveness and side effects continuous infusion (22 hours) of 5-FU/FA with intravenous (IV) bolus injection of 5-FU/FA plus irinotecan therapy. We wanted to demonstrate that continuous infusion of 5-FU/FA is more effective and has less toxic effects than 5-FU/FA plus irinotecan treatment.

**Patients And Methods:** Thirty patients with metastatic colorectal cancer were included in this study. In all patients colon or rectal cancer was shown histopathological and at least one metastatic lesion was shown by imaging methods. All patients were treated as first line for metastatic colorectal cancer. Thirty patients were divided in two groups. In first group (A) 5-FU 425 mg/m<sup>2</sup>/day for five consecutive days as IV bolus, FA 20 mg/m<sup>2</sup>/day for five consecutive days as IV bolus and irinotecan (CPT-11) 180 mg/m<sup>2</sup> first day as 90 minutes administered in periods of 28 days. In the second group (B) 5-FU 1000 mg/m<sup>2</sup>/day for five consecutive days as 22 hours IV infusion and FA 100 mg/m<sup>2</sup>/day for five consecutive days as 2 hours IV infusion in periods of 28 days. Response rate, benefit from the treatment, survival rate and adverse effects were evaluated.

**Results:** In this study 17 female (%56.7), 13 male (%43.3) totally 30 patients were evaluated. Of 30 patients, 14 were received chemotherapy in the first group (A) and 16 patients in the second group (B). There were no difference between two groups according to age, sex, performance status, patient's number and count of applied chemotherapy number. Totally 145 times chemotherapy was administered to 30 patients. In the first group (A) median 5.5 (2-6) in the second group (B) median 6 (3-6) cure chemotherapy were given. In the first group complete response was in one patient (%7.1), partial response was in one patient (%7.1) (objective response rate was 14.3%), 4 patients (%28.6) were accepted as stable disease (benefit from treatment was %42.9). In the second group complete response was seen only in one patient (%6.3), while 3 patients (%18.3) had partial responses (objective response rate was %25) 4 patients (%25) were accepted as stable disease (benefit from treatment

was %50). Survival without progression was median  $9\pm 2$  months (%95 CI 5-13) in the first group (A), median  $7\pm 2$  months (%95 CI 3-11) in the second group (B). Overall survival rate was median  $16\pm 3$  (%95 CI 10-22) months in the first group (A), median  $15\pm 5$  (%95 CI 5-25) months in the second group (B). There were no statistical differences between two groups according to survival rate without progression and overall survival rate. When assessed about grade 3-4 adverse effects, while diarrhea was seen in 7 patients (%50), mucositis was seen in 4 patients (%28.6) and neutropenia was seen in 6 patients (%42.9) in the first group (A), in the second group diarrhea was seen in 4 patients (%25), mucositis was seen in 5 patients (%31) . There wasn't seen grade 3-4 neutropenia in the second group. There wasn't any mortality due to treatment.

**Conclusion:** Both chemotherapy protocols were effective in the first line treatment of metastatic colorectal cancer. Response rate was higher in the second group (5-FU/FA group) but there was no statistical significant difference between two groups. Survival rates were similar in both groups. In this study it was demonstrated that IV continuous infusion of 5-FU/FA was as effective as IV bolus injection of 5-FU/FA plus irinotecan as the first line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. Both two protocols were well tolerated. There was no mortality due to treatment. Neutropenia and diarrhea were higher in the first group; this protocol was found much toxic as it was reported in the literature. Because of the irinotecan should be administered with 5-FU/FA infusional chemotherapy. Infusional 5-FU/FA is cost effective, less toxic and as effective as irinotecan plus IV bolus 5-FU/FA therapy.

**Key Words:** Metastatic colorectal cancer, 5-fluorouracil, folinic acid, irinotecan.

## GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanserler (KRK) tüm dünyada en yaygın görülen kanserlerden biridir. Avrupa ve Batı Ülkelerinde kanserden ölüm nedenleri arasında kadınlarda meme kanserinden, erkeklerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada gelmekte, ülkemizde tüm kanserler arasında dördüncü sırada yer almaktadır. Yeni tanı konmuş KRK'li hastaların %25 inde tanı anında metastaz mevcuttur. Diğer %25' lik kısmında ise takipte metastaz gelişmektedir. Hastaların yarısından çoğu metastatik hastalıktan ölmektedir. İlerlemiş KRK'in progresyon hızı değişken olmakla beraber tedavi edilmeyen hastalarda tanıdan itibaren ortalama sağ kalım beş aydır. Erken evre hastalıkta ilk tedavi cerrahidir. Ancak ileri evre hastalarda tedavinin temelini palyatif yaklaşımlar oluşturmaktadır. Son on yılda ilerlemiş KRK'de palyatif kemoterapinin sağ kalım ve yaşam kalitesini iyileştirdiği görülmektedir.

İleri evre KRK'de kemoterapinin amacı sağ kalımı uzatmak, semptomların kontrolünü sağlamak, yaşam kalitesini iyileştirmek veya korumaktır. İleri evre KRK'de halen standart bir tedavi olmamakla beraber bu amaçla tüm dünyada en yaygın kullanılan ilaç 5-fluorourasil (5-FU) dir. Folinik asitin (FA) bir modülatör olarak 5-FU'nun etkinliğini artırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle 5-FU ve FA kombine olarak kullanılmaktadır. 5-FU uzun yıllar intravenöz (iv) bolus veya kısa süreli infüzyon şeklinde kullanılmıştır. 5-FU'in dozu arttırıldıkça etkinliği artmaktadır. Bunu sağlayabilmek için çeşitli veriliş yolları denenmiştir. İlacın uzun süreli iv infüzyon şeklinde verilmesi ile iv bolus verilişine göre daha yüksek tolere edilebilir dozlar ve dolayısı ile daha yüksek etkinlik sağlanabilmektedir. İnfüzyon şeklinde

verilen 5-FU/FA'in bolus şeklinde verilen 5-FU/FA'e göre daha etkili olduğu gösterilmiştir.

Son yıllarda sağ kalımı artırabilmek için yeni ilaçlar geliştirilmiştir. İrinotekan bu ilaçlardan biridir. İlerlemiş KRK'li hastalarda 5-FU'e dirençli vakalarda etkin bir ilaç olduğu gösterilmiştir.

Biz bu çalışmada iv uzun infüzyon (22 saat) şeklinde verilen 5-FU-FA kombinasyonu ile iv bolus şeklinde verilen 5-FU-FA'e eklenen irinotekan kombinasyonunun etkinliğini ve yan etkilerini kendi hasta grubumuzda gözlemledik. Amacımız, uzun infüzyon 5-FU/FA ile bolus 5-FU/FA+irinotekan kombinasyonunu etkinlik ve yan etkiler yönünden karşılaştırmaktır.

## **GENEL BİLGİLER**

Günümüzde kardiyovasküler hastalıkların gelişen tıbbi önlemler sayesinde ölüme neden olma sırasındaki birinciliğini yavaş yavaş kansere kaptırıldığı izlenmektedir. Kanser artık dünyada birinci öncelikli sorun haline gelmektedir. Ve bu büyük sorun içerisinde KRK ülkemizde dördüncü ve tüm dünyada üçüncü sıraya yerleşmiştir. KRK erken tanındığında küratif tedavi edilebilen, ileri evrelerde ise halen ciddi ölüm nedeni olan bir hastalıktır. Örneğin; Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 150.000 yeni olgu tespit edildiği ve bunların da yaklaşık 50.000-60.000'inin bu hastalıktan öldüğü hesaplanmaktadır (1). Ülkemizde sağlıklı istatistikler bulunmamakla birlikte, Sağlık Bakanlığı verilerine göre tüm kanserler içinde KRK dördüncü sırayı almaktadır (2).

## **EPİDEMİYOLOJİ**

KRK tüm dünyada en sık görülen üçüncü kanserdir ve 1990'lı yıllardan sonra her yıl 800.000 kadar yeni olgu tanı almaktadır (3). KRK Avrupa ve batı ülkelerinde kanserden ölüm nedenleri arasında kadınlarda meme kanserinden, erkeklerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada gelmektedir. KRK görülme sıklığı gelişmiş ülkelerde, gelişmekte olan ülkelere göre daha yüksektir (3). Asya ve Afrika'da sıklık batıya oranla düşüktür, ancak Doğu Avrupa ve Japonya'da son yıllarda belirgin bir artış gözlenmektedir (4). Bu farkın genetik yatkınlıklar yanında yeme alışkanlıkları ve çevresel faktörlerle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Çevresel faktör ve yeme alışkanlığı

değişikliğinin etkisini, hastalığın düşük oranda görüldüğü yerleşim bölgesinden yüksek oranda görüldüğü yerleşim bölgesine göç eden kişilerdeki hastalık riski artışı göstermektedir (5). KKK'in insidansı 40-45 yaşından sonra belirgin olarak artar, her 10 yılda ikiye katlanarak 75 yaş civarında en yüksek düzeyine ulaşır (6). Ailevi polipozis, ülseratif kolit veya ailevi kanser sendromları gibi genetik yatkınlık durumlarında kanser erken yaşlarda görülür ve prognoz daha kötüdür (7,8). 40 yaşın üzerinde kadın ve erkeklerde görülme sıklığı benzerdir. Kolon kanseri kadınlarda (oran: 1,1:1), rektum kanseri erkeklerde daha siktir (oran: 1,3:1), (9).

## **ETİYOLOJİ**

Genetik, deneysel ve epidemiyolojik çalışmalar KKK'in kalıtsal ve çevresel faktörlerin biraraya gelmesi sonucu ortaya çıktığını göstermektedir (10-12). Hastaların çoğunluğunda etiolojide çok sayıda faktörün rol oynayabileceği düşünülmekle birlikte, kesin neden bilinmemektedir. Buna karşılık hastaların çok az bir kısmında herediter geçiş sorumludur. Bu hastalarda her ne kadar KKK gelişimini kolaylaştıran kalıtsal bir genetik defekt bulunsa da karsinogenezi uyaran etyolojik faktörler çoğu zaman herediter olmayan hastalardakine benzerdir. KKK'lerin büyük çoğunluğu bir adenom zemininde gelişirken, az bir kısmı doğrudan epitelden kanser olarak başlar (de novo).

### **I-Çevresel Faktörler:**

Endüstrileşmiş ülkelerde KKK'ler daha siktir. Buna karşılık az gelişmiş ülkelerde daha az izlenmektedir. Düşük riskli bölgelerden göç edenlerde riskin artması da çevresel faktörlerin etiolojideki önemini göstermektedir (5,7). Çevresel faktörlerden diyet önemlidir.

#### **I.a.Fiber:**

Diyetteki lif başlıca selüloz, hemiselüloz, pektin vb. nişasta dışındaki polisakkaridlerden oluşur. Lifler KKK'deki koruyucu etkisini başlıca şu yollarla gösterir:

1. İntestinal geçiş zamanını kısaltarak epitelin diyetdeki karsinojenlere maruziyetini azaltır.
2. Diyetteki veya lümende oluşabilecek karsinojenleri adsorbe ederek epitel ile temasını engeller.

3. Barsak mikroflorasını düzenleyerek safra tuzu ve karsinojenlerin metabolizmasını değiştirir.
4. Lümendeki kısa zincirli yağ asitlerini artırarak kolon pH' sını düşürür (13-15).

#### **I.b.Sebze ve Meyve:**

Vejeteryan gruplarda KRK'in az görülmesi dikkat çekicidir. Sebze ve meyvelerde bulunan vitamin C, E, selenyum, indoller, izosiyanatlar, fenoller, proteaz inhibitörleri, alüminyum bileşikleri, potansiyel antikanserojenlerdir. Birçok çalışmada koruyucu etki gözlenmiştir (16). Lifli yiyecekler ile sebze ve meyveden zengin diyetin özellikle bütirik asit oluşumunu artırarak koruyucu etki yaptıkları ileri sürülmektedir.

#### **I.c.Vitaminler:**

Teorik olarak A, C ve E vitaminleri antioksidan özellikleri sebebi ile kanserden koruyucu olabilir. Gözlemlere dayanan çalışmalar bu vitaminleri daha fazla tüketenlerde KRK insidansının azaldığını gösterse de insan kohort çalışmalarında bu vitaminlerin koruyucu amaçlı kullanımını destekleyecek sonuçlar elde edilememiştir (16,17).

#### **I.d.Eser Elementler:**

Kolon kanserinde selenyum, çinko, demir ve florun etkisi tartışılmıştır. Selenyum eksikliği yapılan çalışmaların çoğunda kolon kanserini artırıyor gözüke de sonuçlar çelişkilidir (18,19). Fakat selenyumun yüksek dozlarda toksik olabileceği unutulmamalıdır.

#### **I.e.Yağ ve Kırmızı Et:**

Doymuş yağlar ve kırmızı etin KRK riskini arttırdığı düşünülmektedir (15,20). Diyetteki yağın bakterilerle degradasyonu sonucu endojen safra asitleri, nötral steroidlerin fazla miktarda ortaya çıkmasını ve kolorektal karsinogenezi uyardığı öne sürülmektedir. Kırmızı ette bulunan hemin ve hemoglobinin kolonda aberran kript oluşumunu uyarması kanser riskini arttırmada rol oynayabilir. Bununla birlikte haftada üç öğün kadar barbekü dışında pişirilmiş kırmızı etin kolon kanseri riskini arttırmadığı gösterilmiştir. Buna karşılık barbekü ve mangalda pişirilmiş kırmızı etin riski yaklaşık üç kat arttırdığı bulunmuştur. Deneysel KRK'lerin oluşumunu balık yağında bulunan omega-3 yağ asitleri azaltmaktadır (21).

#### **I.f.Kalsiyum:**

Kolonda hücre yenilenmesini azalttığı ve karsinojenik etki yapabilen safra ve yağ asitlerini bağladığı için kalsiyumun da koruyucu bir faktör olduğu öne sürülmüştür (20,22). Bazı olumlu epidemiyolojik çalışmalar olup, bu konu ile ilgili araştırmalar devam etmektedir (23).

### **I.g.Alkol:**

Alkolle ilgili çalışmalar net değildir. Bazı çalışmalarda alkolün riski arttırabileceği öne sürülmüştür (24). Kronik alkoliklerdeki folat ve metionin eksikliği kanserojen etkinin sebebi olabilir.

### **I.e.Kişisel Özellikler, Yaşam Biçimi ve Alışkanlıklar:**

Yüksek beden kitle indeksi, abdominal yağlanma, yüksek bel kalça oranının kolon kanseri riskini arttırdığı öne sürülmektedir (25-26). Pozitif enerji balansı, diğer faktörlerden bağımsız olarak da kolon kanseri riskini arttırabilmektedir (26). Sigara ile ilişkili çalışmalar çelişkilidir. Fizik inaktivite ve sedanter mesleğe sahip olmak riski arttırmaktadır. Yalnız yaşayan kadınlarda adenom gelişme riski daha fazladır; evli ve ilk çocuğunu erken doğuranlarda ise daha azdır (27). Düzenli aspirin ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAII) tüketenlerde KRK riski azalmaktadır (28). Daha önceden kolon kanseri olmak, uzun süreli ülseratif kolit, radyasyona maruziyet, meme kanseri anamnezi kolon kanseri riskini arttıran diğer faktörlerdir.

## **II-Klinik Risk Faktörleri:**

Polipler KRK gelişimi için önemli risk faktörlerindedir. Kolondaki polipler neoplastik, hamartomatöz, nonneoplastik ve submukozal olarak sınıflandırılırlar. Kolondaki poliplerin 2/3'ü ise adenomlardır ve toplumda sık olarak görülürler. Adenomlar yapılarına göre tübüler, villöz, ve tübülövillöz olarak sınıflandırılırlar. Adenomlar displazi içerirler, histolojik yapılarına ve büyüklüklerine göre değişen oranlarda malignite riski taşırlar (29). Villöz histoloji ve polip çapının artışı ile KRK gelişimi korelasyon gösterir (30-31).

### **I.a.Ailevi Polipozis Sendromları:**

Çeşitli herediter sendromlar adenomatöz polipozis ile birlikte ve KRK için yüksek risk taşırlar (32,33). Bunlardan biri familial adenomatöz polipozis (FAP) sendromudur. Otozomal dominant geçiş gösterir. Bu hastalarda 10-20 yaş arası tüm kolonda polipler ve %100 oranında kanser gelişir. Bir başka ailevi polipozis sendromu Gardner Sendromudur. Kalıtsal olup otozomal dominant geçer. İnce ve kalın bağırsakta yerleşir. Diğer mezenkimal anormalliklerle birlikte olur. Osteom,



desmoid tümör, epidermoid kist, diş anomalileri, deri lezyonları gibi kemik ve yumuşak doku patolojileri bulunur. Gardner sendromunda gastrointestinal sistem dışında malign tümörler bildirilmektedir. Glioblastoma multiforme, tiroid papiller kanseri, çeşitli endokrin malign tümörler, hepatoblastoma, safra kesesi ve yolları kanserleri, pankreas karsinomu bunlara örnektir (32).

Oldfields Sendromu, Turcot Sendromu, Peutz Jegher Sendromu diğer nadir görülen ailevi polipozis sendromlarıdır.

KRK'in genel olarak belli bir genetik sendrom olmaksızın da ailesel bir yatkınlık gösterdiği kabul edilir. Bu yatkınlık özellikle genç hastaların (50 yaşın altında) ailelerinde belirgindir (34). Herediter nonpolipozis kolorektal kanser tip a ve b (Lynch sendromu I ve II) olarak adlandırılan ailesel hastalık grubunda da kolonda adenomatöz polipler bulunmaksızın meme, mide ve jinekolojik kanserlerin yanı sıra KRK riski de artar.

## **II.b.İltihabi Barsak Hastalığı:**

Ülseratif kolitli hastalarda hastalığın süresi ile ilişkili olarak KRK riskinin ilk 10 yılda yaklaşık %3, 10-20 yılda %20, 30 yıldan sonra ise %30'dan daha fazla arttığı hesaplanmaktadır (13,35,36). Crohn hastalığında da ülseratif kolitten daha az olmakla birlikte kanser riski artmıştır.

## **Kolorektal Kanser Nasıl Gelişir?**

Adenomdan KRK'e dönüşüm sürecinde izlenen genetik değişiklikler, Fearon ve Vogelstein tarafından öne sürülen çok basamaklı karsinogenez modeline uygunluk göstermektedir (37). Bu modelde, daha sonraki yıllarda elde edilen bulgular ışığında, özetlenebilecek başlıca basamaklar şunlardır:

### **1-Erken Adenom Evresi:**

Kromozom 5q üzerindeki APC (Adenomatöz poliposis coli) geninin inaktivasyonu sonucunda hücrelerde proliferasyon uyarılır ve başlangıçta mikroadenomlar oluşur. Bu süreçte COX 2 ekspresyonu da adenom gelişmesine katkıda bulunur. Protein kinaz C beta II (PKC beta 2) ekspresyonunun artması da COX 2 ekspresyonunu artırarak ve ayrıca TGF-beta sinyal yolağını baskılayarak kanser gelişimini kolaylaştırabilir (38).

## 2-Geç Adenom Evresi:

Prolifere olan hücrelerden bir tanesi K-ras mutasyonuna uğrayarak polip üzerinde bir bölgede daha hızlı büyüyen bir hücre dizisi oluşturur (monoklonal çoğalma). Bu evrede anjiogenezi uyaran faktörler de adenomun büyümesine katkıda bulunur.

## 3-Displazi Evresi:

Hızlı hücre proliferasyonu sırasında mutant APC/K-ras klonlarının bazı hücrelerinde kromozom 18q üzerinde DCC (Deleted in colon cancer) ve kromozom 17p üzerinde p53 mutasyonları eklenir. p53 mutasyonlarının yanı sıra bu evrede (LOH) "loss of heterozigosity" yoluyla gende inaktivasyon da izlenmeye başlanır. Bu evrede adenomlarda displazik değişiklikler izlenir.

## 4-Kanser Evresi:

Bir allelinde p53 mutasyonu olan hücrelerden birinde diğer allelde de kayıp olması (LOH) kontrolsüz çoğalma ve apoptozis kaybı yolu ile malign fenotip gelişmesine yol açar. Bu dönemde hücrelerde çok sayıda LOH olayları izlenir.

## 5-İnvaziv ve Metastatik Kanser Evresi:

Kanser hücrelerindeki kontrolsüz çoğalma birçok yeni mutasyonun oluşmasını sağlar (genomik kaos). Böylelikle kanser, invazyon ve metastaz yeteneği kazanır.

## **PATOLOJİ**

KRK'lerin büyük kısmı sigmoid kolon ve rektumda görülmektedir.

### **Makroskopi**

KRK'ler makroskobik olarak dört tipte görülebilir. Bazen tümörler birkaç tipin özelliğini birarada gösterebilirler.

1. Ekzofitik/fungatif/polipoid, intraluminal gelişim
2. Endofitik/ülseratif tip, intramural gelişim
3. Difüz infiltratif/linitis plastica tipi- endofitik,intramural gelişim
4. Annüler-peçete halkası şeklinde, lümeni daraltan gelişim

Sağ kolon tümörleri fungatif/polipoid tipte gelişirken, sol kolondaki tümörlerde genellikle ülseratif ya da annüler tipte gelişim şekli izlenmektedir. Difüz infiltratif tipteki kanserler en sık distal kolonda görülmektedir. İnflamatuvar barsak hastalığı zemininde gelişen KRK'lerde makroskopik olarak belirgin bir tümöral görünüm

olmadığından endoskopik ve radyolojik olarak tanı güçlüklerine yol açmaktadır.

### **Histopatoloji**

KRK'lerin histopatolojik sınıflaması Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1. KRK'lerin Dünya Sağlık Örgütü (WHO) histolojik sınıflaması.

- 
- . Adenokanser
  - . Müsinöz adenokanser
  - . Taşlı yüzük hücreli kanser
  - . Küçük hücreli kanser
  - . Skuamöz hücreli kanser
  - . Adenoskuamöz kanser
  - . Medüller kanser
  - . Undiferansiye kanser
- 

KRK'lerin %85-90'ı adenokanser tipindedir. Adenokanserler atipik tümör hücrelerinin değişik boyutlarda ve şekillerde adenoid yapıları oluşturması ile karakterlidir. Adenoid oluşturma özelliğine ve yaygınlığına dayanılarak iyi diferansiye, orta derecede diferansiye ve az diferansiye olarak grade'lendirilir (39, 40).

KRK'lerin "spindle" hücreli kanser, pleomorfik koriokanser, "paneth" hücrelerinden zengin kanser gibi çok nadir görülen histopatolojik tipleri de bulunmaktadır (39,40).

### **KLİNİK ÖZELLİKLER VE TANI**

KRK'ler genellikle sinsi seyredir. Sağ kolon tümörlerinde çoğu kez az miktarda kanama olur ve demir eksikliği anemisi etyolojisi araştırılırken tanı konur. Tümör büyüdükçe karında dolgunluk hissi artar. Tümöral kitle ileoçekal kapak bölgesini tutarsa intestinal tıkanma belirtileri oluşabilir. Sol kolonun çapı ve genişleme özelliği sağ kolona göre daha az, barsak içeriği daha katı ve şekilli olduğu ve genellikle tümör anüler tarzda büyüdüğü için tıkanma belirtileri daha sık görülür. Başlangıçta dışkılama alışkanlığındaki değişme sonucu kabızlık görülür. Tümörün proksimalindeki distansiyona bağlı olarak, özellikle yemek sonrası artan, aralıklı kramp tarzında ağrı şikayeti görülür. Dışkı çapında incelme, dışkılama sayısında

artış, aşırı gaz şeklinde bulgular olabilir. Sol kolon tümörlerinde distale yaklaştıkça artmak üzere hematokezya sık bir bulgudur. Rektal kanserlerde ise tipik olarak rektal kanama, sık dışkılama ihtiyacı ve boşalamama hissi görülür (41).

KRK'in tanısı, tüm tümörlerde olduğu gibi tümörden kuşkulunmak ve bütün belirtilerin değerlendirilmesi ile konur. Hastalığın tanısında dikkatli öykü, belirtilerin değerlendirilmesi ve fizik muayene önemlidir. Fizik muayenenin bir parçası olan dijital rektal muayenenin yapılması rektum kanserinin tanınmasında yararlıdır. Dijital rektal muayene basit, uygulaması kolay bir fizik muayene metodu olup, anal kanaldan itibaren 7 cm mesafede bulunan lezyonların saptanmasında oldukça yararlıdır. Tüm KRK'lerin yaklaşık %20'si bu bölgede yerleştiğinden dijital rektal muayene fizik muayenenin bir parçası olarak mutlaka yapılmalıdır.

KRK düşünülen hastada ilk olarak tanısal amaçlı aşağıdaki tetkikler yapılmalıdır:

- . Dijital rektal muayene ve dışkıda gizli kan testi (DGKT),
- . Kolonoskopi,
- . Kolonoskopik biyopsi.

Tedaviye başlamadan önce evreleme ve takip amacıyla aşağıdaki tetkikler mutlaka yapılmalıdır:

- . Akciğer grafisi,
- . Abdomen ve pelvisin BT ile değerlendirilmesi,
- . Tam kan sayımı,
- . Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri,
- . Tam idrar tetkiki,
- . Tümör belirleyicileri.

Diğer tanısal işlemler arasında fleksibl sigmoidoskopi ve kolonoskopi, çift kontrastlı baryum grafisi , radyolojik yöntemler (bilgisayarlı tomografi (BT), BT kolonografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ), transrektal USG yer almaktadır. Kemik filmleri, ürografi, sistoskopi lokal yayılımı ve metastazları göstermek açısından seçilmiş vakalarda yapılabilir. İzlemde bulgu ve belirtilere göre değişen tetkikler yapılır. CEA, Ca19-9, Ca72-4 gibi tümör belirleyicileri hastalığın takibinde yararlıdır, ancak tanıda yerleri yoktur.

## **EVRELENDİRME VE PROGNOSTİK FAKTÖRLER**

Yirminci yüzyılın başından beri KRK'lerin evrelendirilmesinde kolay, güvenilir ve geliştirilebilmeye açık bir evreleme sistemi üzerinde çalışılmaktadır. KRK'lerin evre-

lendirilmesi üzerine ilk çalışmalar 1930 yılında Dukes tarafından yapılmıştır.

### **Dukes Evrelendirme Sistemi:**

Yirminci yüzyılın başlarında KRK'in tedavisinde cerrahi tek seçenektir. Bu nedenle bu yüzyılın ilk yarısında, farklı cerrahi tekniklerin geliştirilebilmesi için cerrahi evrelendirme yapılması gerekliliği ortaya çıktı. Dukes 1932 yılında ilk pratik evrelendirme sistemini geliştirdi (42). Burada tümör A-C arasında klasifiye edilmişti. Astler ve Coller 1954 yılında Dukes sınıflamasını gözden geçirerek modifiye etmişlerdir (43). Bu sınıflama tablo 2'de özetlenmiştir:

#### Tablo 2: Modifiye Dukes (Astler-Coller) Sınıflaması

- Dukes A: Hastalık mukozaya sınırlıdır.
  - Dukes B<sub>1</sub>: Muskularis propria tutulmuştur.
  - Dukes B<sub>2</sub>: Seroza veya perirektal yağ dokusu tutulmuştur.
  - Dukes C<sub>1</sub>: B<sub>1</sub>+lenf bezi tutulumu.
  - Dukes C<sub>2</sub>: B<sub>2</sub>+lenf bezi tutulumu.
  - Dukes D: Uzak metastaz
- 

### **Tümör, Nodül, Metastaz (TNM) Evreleme Sistemi:**

Amerikan Kanser Birliği "American Joint Committee on Cancer (AJCC)" ve Uluslararası Kanser Birliği "Union Internationale Contre le Cancer (UICC)" TNM evreleme sistemini geliştirmişlerdir (44). TNM sistemi KRK evrelendirmesinde en çok tercih edilen evreleme sistemidir. Astler-Coller sınıflamasında lenf bezi tutulumu göz önünde bulundurulmasına rağmen, sayısı üzerinde durulmamıştır. Tutulan lenf bezi sayısı önemli bir prognostik faktördür ve TNM sisteminde dikkate alınmıştır. TNM evreleme sisteminde en az 12 lenf nodunun incelenmesi gerekmektedir. AJCC tarafından önerilen TNM evreleme sistemi Tablo 3 ve 4'de özetlenmiştir.

#### Tablo 3: TNM sınıflamasındaki parametreler.

##### Primer Tümör (T)

- T<sub>x</sub>: Primer tümör hakkında herhangi bir bilgi yok
- T<sub>0</sub>: Primer tümör gösterilemedi
- T<sub>is</sub>: Karsinoma insitu
- T<sub>1</sub>: Submukoza tutulmuş
- T<sub>2</sub>: Muskularis propria tutulmuş
- T<sub>3</sub>: Seroza tutulmuş
- T<sub>4</sub>: Organ invazyonu ve/veya visseral periton perforasyonu

### Bölgesel Lenf Nodları (N)

$N_x$ :Bölgesel lenf bezi hakkında herhangi bir bilgi yok

$N_0$ : Bölgesel lenf bezi metastazı gösterilemedi

$N_1$ :Bir-üç lenf bezi tutulumu

$N_2$ : Dörtten fazla lenf bezi tutulumu

### Uzak Metastaz (M)

$M_x$ :Uzak metastaz hakkında herhangi bir bilgi yok

$M_0$ : Uzak metastaz yok

$M_1$ :Uzak metastaz var

Tablo 4: TNM evreleme sistemi

Evre	Primer tümör(T)	Bölgesel lenf bezi(N)	
Uzakmetastaz(M)			
Evre 0	$T_{is}$	$N_0$	$M_0$
Evre I	$T_1-T_2$	$N_0$	$M_0$
Evre II	$T_3-T_4$	$N_0$	$M_0$
Evre III	Herhangi T	$N_1-N_2$	$M_0$
Evre IV	Herhangi T	Herhangi N	$M_1$

### Prognostik Faktörler:

KRK'lerde prognozu belirleyen en önemli parametre evrelemedir. Hastalarda tümörün invazyon derecesi ve tutulan lenf bezi sayısı arttıkça prognoz kötüleşmektedir. Lenf bezi metastazı dördü geçmiyorsa prognoz daha iyidir (45). Uzak organ metastazının bulunmasında prognoz kötüdür. Histolojik olarak iyi diferansiye tümörü olan hastalar kötü diferansiye gruptan daha iyi prognoza sahiptirler. Müsinöz adenokanserlerin de diğer adenokanserlere göre daha kötü prognozlu oldukları, taşlı yüzük hücreli kanserlerin ise en kötü prognaza sahip oldukları bilinmektedir (46,47). Venöz, lenfatik ve perinöral invazyon, peritümöral lenfositik invazyon, mast hücrelerinin varlığı ve sayısı kötü prognozla ilişkilidir. Polipoid-ekzofitik tümör morfolojisine sahip olanlar ülsera-infiltrate tipe göre daha iyi prognoza sahiptirler. Tümörün DNA içeriği prognozla ilişkili bulunmuştur; anöploidi içeriği fazla olanlarda sağ kalım daha kısadır. Yine DCC genini içeren kromozom 18q ve p53 tümör süpresör genini içeren kromozom 17p deki kayıplar, daha kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. DNA tamir genlerini inaktive edici mutasyonlara sahip tümörlerin prognozu daha iyidir. Bu tümörler "mikrosatellit instabilite" diye

adlandırılan karakteristik bir genetik yapıya sahiptir ve HNPCK'i olanların ekserisinde, sporadik KRK'lerin ise %15'inde bulunur. Ameliyat bulguları ve patolojik evrelemeler prognozu belirleyen ana ögeler olmakla birlikte bazı klinik özellikler de fikir verebilir. Genç hastalarda (30 yaş altı) ve erkeklerde prognoz daha kötüdür. Gebelik sayısı ile KRK arasında ters bir ilişki ortaya konmuştur (48). Asemptomatik safhada tanı konulması, ilk klinik belirtinin rektal kanama olması daha iyi prognoz belirtisidir. Perforasyon veya obstrüksiyon gibi komplikasyonlarla gelen hastalarda da prognoz iyi değildir. Operasyon öncesi serum CEA düzeylerinin yüksek olması kötü prognozla ilişkili bulunmuştur.

## **TARAMA VE KORUNMA**

Önemli bir sağlık sorunu olan KRK'den korunmak için, korunma yöntemleri yıllardır geliştirilmeye ve yaygınlaştırılmaya çalışılmıştır. Öncelikle toplumda KRK'e neden olan etyolojik faktörleri ve risk yaratan durumları belirleme ve ardından bu risk grubunda olsunlar ya da olmasınlar, toplumdaki bireylerin kendi yaşam tarzlarını kanser riskini azaltacak şekilde düzenlemelerini sağlayacak bu bilgiler ile donatılmasına birincil korunma adı verilmektedir. Risk altında olan kişilerde ilaç kullanımı, örneğin; nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAII)'ın kullanımı da birincil korunma yöntemidir.

İkincil korunma yöntemi ise toplumda KRK gelişebilecek yüksek risk grubunun belirlenmesi, bu risk grubunda erken tanı yöntemlerinin belirlenmesi ve uygulanmasıdır. Premalign olarak bilinen bir lezyonun tanınması, çıkarılması (örneğin; polipektomi) veya ailesel polipozis sendromu olan ailelerde kolektomi yapılması gibi.

### **Birincil Korunma Amaçlı Çalışma Ve Öneriler:**

#### **1. Postmenopozal Kadında Hormon Replasmanı:**

Bazı epidemiyolojik çalışmalar hormon replasman tedavisi alan kadınlarda kolon kanseri riskinin azaldığını göstermiştir (49).

#### **2. Sigara Kullanımı:**

Yirmi yıl ve üzerinde sigara kullananlarda süre ile KRK'den ölüm oranları arasında paralellik olduğu bildirilmiştir (50). İsveç'te ikizlerde yapılan bir çalışma, 35 yıl veya daha uzun süre ağır sigara içiciliğinin kolon kanseri riskini üç kat arttırdığını göstermiştir (51).

### **3. NSAİİ'lerin Kullanımı:**

NSAİİ'lerin, hayvan hücre kültürü çalışmaları, tedavi çalışmaları ve epidemiyolojik gözlemler ışığında kolon karsinogenezini erken dönemlerde durdurduğu sonucuna varılmıştır. NSAİİ alan kişilerde kolon kanseri ve prekürsörü olan adenomatöz poliplerin gelişim riskinin almayanlara göre daha düşük olduğu gözlenmiştir. Bu etkinin elde edilebilmesi için uygun doz bilinmemekle birlikte prototip NSAİİ olan aspirinin yükseltilebilir dozlarında daha iyi sonuçlar alındığı görülmüştür (52). Üç yıl süreyle aspirin alan kişilerde kolorektal polip gelişimini %35'ten %19'a düşürdüğü bildirilmiştir (53). Daha önce kanser öyküsü olan kişilerde de günde 325 mg aspirin kullanımı polip oluşumunu plasebo alanlara göre anlamlı şekilde azaltmaktadır (54). NSAİİ'lerin yararlı etkisi yıllarca kullanıldığında ortaya çıkmaktadır. Ailesel kolon kanserinde sulindak etkili bulunmuştur (55). Tüm randomize çalışmalarda etki gösterilemese de epidemiyolojik veriler desteğinde uygun ilacın ve dozun belirlenmesine yönelik çalışmalar sürmektedir.

#### **İkincil Korunma (Tarama) Yöntemleri:**

KRK için tarama prosedürü iki kategoride incelenebilir (56,57);

- a. Yüksek riskli popülasyon,
- b. Standart riskteki asemptomatik popülasyon (58).

Amerikan Kanser Derneği (AKD) ise yayınlamış olduğu 2003 yılı modifiye kılavuzunda bireyleri;

- a. Normal popülasyona göre artmış riskli,
- b. Yüksek riskli bireyler olarak sınıflamıştır (59).

Günümüzde halen geçerli olan ve önerilen tarama testleri dışkıda gizli kan testi (DGKT), fleksibl sigmoidoskopi ve kolonoskopi, dışkıda gizli kan testi ile birlikte fleksibl sigmoidoskopi ve çift kontrastlı baryum incelemesi (ÇKBt)' dir. Tarama öncesinde hastanın özgeçmiş ve soygeçmiş detaylı bir şekilde değerlendirilmeli, hastanın tam bir fizik muayenesi yapılmalıdır. Özellikle polipozis kolon sendromlarının ekstraintestinal bulguları dikkatle araştırılmalıdır.

Standart riskteki asemptomatik popülasyon için taramanın 50 yaşında başlatılması önerilmektedir. Tarama için beş seçenek bulunmaktadır.

1. Yılda bir kez dışkıda gizli kan testi,
2. Her beş yılda bir fleksibl sigmoidoskopi,
3. Yılda bir kez dışkıda gizli kan testi ile birlikte beş yılda bir fleksibl sigmoidoskopi,



4. Her beş yılda bir ÇKBt,

5. Kolonoskopi (59,60) (Tablo 5)

Tarama testi olarak fleksibl sigmoidoskopi ile dışkıda gizli kan testi'nin kombine kullanımını diğer testlerin tek başına kullanımından daha fazla bir yarar sağlamaktadır ve KKK ölümlerini azaltmada oldukça etkilidir (61-63).

Tablo 5: Amerikan Kanser Derneği'nin kolorektal adenom ve kanser tarama klavuzu (59).

Test	Test aralığı	Öneriler
DGKT çalışılmalı, pozitif yapılmalıdır	Yılda bir defa	En az üç örnekte ise kolonoskopi
Fleksibl sigmoidoskopi tüm durumlarda yapılmalıdır	Beş yılda bir	Pozitif bulunduğu kolonoskopi
DGKT ve fleksibl sigmoidoskopi başına uygulanma duyarlı olup, pozitif durumlarda kolonoskopi yapılmalıdır	DGKT yılda bir defa ve fleksibl sigmoidoskopi beş yılda bir	Her iki testin tek sına göre daha tuf olduğu
Kolonoskopi görüntülenmesini sağlar	Her 10 yılda bir	Tüm kolonun
ÇKBİ tüm durumlarda yapılmalıdır	Her 10 yılda bir	Pozitif bulunduğu kolonoskopi

Amerikan Kanser Derneği'nin normal popülasyona göre artmış riskli olarak kabul edilen bireyler ile yüksek riskli bireyler için önerdiği altta yatan patolojiye göre tarama tipi ve taramaya başlama yaşını gösteren çizelge Tablo 6'de sunulmuştur.

Tablo 6: Amerikan Kanser Derneği'nin kolorektal adenom ve kanserlerin erken tanısı amacıyla yayınladığı tarama kılavuzu.

Risk katagorisi	Başlama yaşı	Tavsiye edilen test
Düşünceler		
<b>Normal popülasyona göre artmış riskli bireyler:</b>		
1 cm'den küçük tek adenom Normal ise standart risk	Polipektomiden	Kolonoskopi
	sonraki 3-6yıl içinde popülasyon gibi değerlendirilir	teki
1 cm'den büyük multipl adenom, Normal bulunursa	Polipektomiden	Kolonoskopi
yüksek derecede displazi kontrol muayenesi		sonraki 3 yıl içinde
ziş veya villöz		değişiklikler
sonraki 3 yılda yeniden		yapılmalı
ve yine normal		olarak
bulunursa bu hasta		lar da
standart riskteki		
asemptomatik popülasyon		
değerlendirilebilir		gibi
Anamnezinde küratif kolorektal Normal bulunursa 3 yıl	Ameyittan sonraki	Kolonoskopi
kanser ameliyatı hikayesi içinde tekrar değerlendiril		1 yıl içinde
bulunan		kişiler
ameliyatı yine normal bulunursa		kontrol
muayenesi 5 yılda		bir
yapılmalıdır		
<b>Yüksek Riskli Bireyler:</b>		
Aile anamnezinde familial Sitogenetik pozitif bulunursa	Puberteden itibaren	Endoskopik ve
adenomatöz polip hikayesi		sitogenetik araştırma

kolektomi endikasyonu var  
bulunan bireyler

tırmalar

Aile anemnezinde herediter  
Sitogenetik test pozitifse

21 yaşından itibaren

Kolonoskopi,

Nonpolipozis kolon kanseri  
da yapılamıyorsa bu

sitogenetik araş ya

Hikayesi olan bireyler  
hastalar 40 yaşına kadar

tırmalar

kez değeri

yılda bir

riilmelidir

İnflamatuvar bağırsak hastalığı  
Displazi yönünden kolonos

Risk,pankolit oluşu

Kolonoskopi

olan bireyler  
kopik biyopsi ile yılda bir

mundan itibaren 8 yıl

çinde,sol kolonda  
edilmelidir

kez takip

kolitis oluşumundan

sonra yaklaşık 12-15

yıl içinde belirgin olarak artar

---

Buna göre tek ve 1 cm'nin altında adenomu bulunan kişiler polipektomiden üç-altı yıl sonra kolonoskopi ile değerlendirilmeli ve normal olarak değerlendirildiklerinde standart riskteki asemptomatik popülasyona dahil edilmelidir. 1 cm' den büyük, multipl adenomlu ya da yüksek dereceli displazi veya villöz değişiklikler içeren adenomu bulunan hastalar, polipektomiden sonra üç yılda bir kolonoskopi ile değerlendirilmelidir. Üç yıl içinde normal olarak değerlendirilen hastaların tekrar muayenesi, sonraki üç yılda yeniden yapılmalı ve yine normal bulunursa, bu hastalar standart riskteki asemptomatik popülasyon gibi değerlendirilmelidir. Küratif KRK ameliyatı hikayesi bulunan kişiler ameliyattan sonraki bir yıl içinde kolonoskopi ile değerlendirilmelidir. Eğer patoloji tespit edilmezse üç yıl içinde yeniden değerlendirilmeli, yine normal bulunursa kolonoskopileri beş yılda bir tekrarlanmalıdır.

Aile anamnezinde familial adenomatöz polipozis (FAP) hikayesi bulunan kişilerde beşinci kromozomda APC gen mutasyonu söz konusu olup, bu hastalar puberteden sonra endoskopik olarak değerlendirilmeli ve sitogenetik araştırmaları yapılmalıdır.

Eğer sitogenetik araştırma pozitif bulunursa kolektomi endikasyonu vardır. Kolektomi sonrasında üç yıl boyunca her altı ayda bir sigmoidoskopi yapılmalı ve adenom yönünden değerlendirmek amacıyla dört yılda bir üst gastrointestinal sistem endoskopisi tekrarlanmalıdır. Sitogenetik araştırma sonucu negatif olan hastaya 50 yaşından sonra rutin fleksibl sigmoidoskopik muayene başlanmalıdır. Testin uygulanamadığı durumlarda puberteden itibaren 24 yaşına kadar yılda bir fleksibl sigmoidoskopi yapılmalı, sonraki 10 yıl içinde (34 yaşına kadar) iki yılda bir, sonraki 10 yıl içinde (44 yaşına kadar) üç yılda bir ve 44 yaşından sonra ise üç-beş yılda bir fleksibl sigmoidoskopi tekrarlanmalıdır.

Aile anamnezinde herediter nonpolipozis kolon kanseri (HNPKK) hikayesi olan bireyler 21 yaşından itibaren kolonoskopi ile değerlendirilmelidir. Bu hastalarda da sitogenetik araştırma yapılmalı ve genetik test pozitifse ya da yapılamıyorsa yılda bir kez kolonoskopi ile değerlendirilmelidir. İnflamatuvar bağırsak hastalığı bulunan hastalarda kanser riski, pankolit oluşumundan itibaren sekiz yıl içinde, sol kolonda kolitis tablosunun oluşumundan sonra ise yaklaşık 12-15 yıl içinde belirgin olarak artmaktadır. Bunlar displazi gelişimini saptamak için kolonoskopik tetkik ve biyopsi ile yılda bir kez takip edilmelidir. Eğer tarama testi olarak kolonoskopi yapılamıyorsa, kontrendike ise veya hasta kabul etmiyorsa ÇKBt'ni takiben fleksibl sigmoidoskopi ile değerlendirme yapılmalıdır.

## **TEDAVİ**

KRK'lerin tedavisinde tümörün yerleşimine ve evrelemeye göre cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi uygulanır. Tedavideki altın standart, cerrahidir. Cerrahi esnasında metastaz saptanırsa, kanama ve obstrüksiyon gibi komplikasyonları önlemek için palyatif amaçla primer tümörün rezeksiyonu yapılır. Tümörün bulunduğu bölgeye göre ameliyat şekli değişmektedir. Çekum ve sağ kolon tümörlerinde sağ hemikolektomi ve ileotransvers kolostomi uygulanır. Süperiyör mezenterik arter ve birlikteki lenfatiklerle terminal ileumun bir kısmı çıkartılır. Hepatik fleksura tümörlerinde ek olarak orta kolik arter ve çevresindeki lenf düğümleri de çıkartılır. Transvers kolon tümörlerinde transvers kolonun tamamı çıkartılır, kolo-kolostomi yapılır. Splenik fleksura ve sol kolon tümörlerinde sol hemikolektomi yapılır ve inferiyör mezenterik arter etrafındaki lenfatikler çıkartılır. 1/3 üst rektum ve sigmoid tümörlerde anteriyör rezeksiyon ve anastomoz uygulanır; anal sfinkter korunur. 2/3 alt rektum tümörlerinde anteroposteriyör (abdomino-perineal) rezeksiyon uygulanır.

Distal sigmoid, rektosigmoid, rektum ve anüs, abdominal ve pelvik lenfatikleri ile birlikte çıkartılır. Bu hastalarda sfinkter fonksiyonu kalmayacağı için kalıcı kolostomi açılır.

KRK'lerde patolojik evreye bağlı olarak yüksek lokal rekürrens ve uzak metastaz yapma potansiyeli nedeni ile adjuvan tedavi gerekli olmuştur (64). KRK'lerde tümörün davranış şekli ve nüks bölgesi tümörün ilk yerleşim yerine göre değişiklik göstermektedir. Peritoneal katlantının üzerinde batın içi boşlukta yer alan kolonda tedavi başarısızlığı lokal tümör yatağından ziyade tüm karını kapsar. Peritoneal katlantı altında kalan rektum kanserlerinde ise lokal nüks insidansı daha yüksek olmaktadır. Farklı klinik davranış göstermeleri nedeni ile primer cerrahi sonrası kolon ve rektum kanserlerine adjuvan yaklaşım farklı olmaktadır.

### **Rektum Kanserlerinde Adjuvan Tedavi**

Tek başına küratif cerrahi sonrası karşılaşılan lokal-bölgesel başarısızlık ve buna bağlı olarak azalan genel ve hastaliksız sağ kalım oranları nedeniyle rektum kanseri tedavisinde radyoterapi önemli bir yere sahiptir ve halen güncelliğini korumaktadır. Rektum kanserlerinde radyoterapi lokal-bölgesel nüksleri engellemek için postoperatif olarak, büyük tümörleri cerrahi rezeksiyona uygun hale getirmek ve rezektabl olgularda tümör hacmini azaltarak organ koruyucu cerrahi mümkün kılmak için preoperatif (neoadjuvan), lokal ileri evre veya medikal inoperabl olgularda primer (definitif) olarak, metastatik tümörlerde de lokal semptomlara yönelik olarak palyatif amaçlarla uygulanmaktadır.

Tam cerrahi rezeksiyon sonrası yüksek oranda lokal veya sistemik başarısızlık ve düşük sağ kalım oranı beklenen hastalar adjuvan tedavi için adaydır. Rektal duvar boyunca primer tümörün uzanımı ve lenf nodları tutulumu veya her ikisinin bir arada olması bölgesel ve sistemik başarısızlık için yüksek risk faktörüdür. Muskularis propria ve perikolik yağ dokusu invazyonu olan, komşu yapılarda ve lenf nodlarında tutulum bulunan, cerrahi sınırı salim olmayan veya yetersiz bulunan olgularda postoperatif radyoterapi endikasyonu vardır (65). Opere edilmiş lokal ileri evre rektal karsinomlarda lokal kontrol üzerine radyoterapinin etkisini artırma ve sistemik hastalığı da bir an evvel kontrol altına alma isteği ile adjuvan radyoterapiye kemoterapi ilave edilmesi gündeme gelmiş ve yapılan randomize çalışmalarla eksternal radyoterapi ve 5-FU temelli konkomitan kemoterapi ile evre II-III rektum kanserli hastalarda daha iyi lokal kontrol, hastaliksız ve genel sağ kalım sonuçları elde edilmesi ile kemoradyoterapi adjuvan tedavi için standart kabul edilmiştir (66-

69). ABD ve başka birçok ülkede T3-T4 lenf nodu negatif veya pozitif olgularda rektal kansinomların standart tedavisi post operatif kombine KT-RT olarak belirlenmiştir (70). Halen evre II-III rektum kanserinde adjuvan kemoradyoterapi uygulanması konusunda fikir birliği varken tedavi seçenekleri birden fazladır. Yapılan çalışmalarda radyoterapi sırasında 5-FU'in bolus yerine devamlı infüzyon şeklinde verilmesinin sağ kalım açısından üstünlük getirdiği belirlenmiştir (71,72). Verilerin ışığında iki genel sonuca varılabilir. Birincisi; herhangi bir seçim yapılmadığı durumda tüm hastalara kısa süreli pre-op radyoterapi (73) veya belirlenmiş T3-T4,N+ hastalık veya pozitif çevresel cerrahi sınır (ÇCS) varlığında uzun süreli pre-op RT-KT uygulamaları tercih edilmelidir (74). Postoperatif radyoterapi için sonuç olarak lokal nüks açısından yüksek riskli rektal kanserlerde 5-FU ve radyoterapiden oluşan postoperatif kombine tedavi kabul edilen bir rejimdir.

### **Kolon Kanserlerinde Adjuvan Tedavi**

Kolon kanserlerinde patolojik evre ve lokal başarısızlığın tam rezeksiyon sonrası sağ kalım üzerinde etkili olduğu cerrahi serilerle gösterilmiştir (75,76). Lokal-bölgesel başarısızlık riski hastalığın lokal yaygınlığına yani tümörün patolojik evresine bağlıdır. Barsak duvarını aşmamış erken evre tümörlerde cerrahi rezeksiyon yeterli olup, adjuvan tedavilere gereksinim yoktur. Modifiye Astler-Coller B3 ve C3 evresindeki hastalar, acil operasyona alınan vakalar, perfore vakalar adjuvan kemoterapi almalıdır (77-80).

### **Evrelere Göre Kolon Kanserlerde Tedavi Yaklaşımı**

Evre 0 (Tis,N0,M0) Ve Evre 1 (T1,N0,M0;T2,N0,M0) Kolon Kanserleri:

Evre 0 kolon kanserinin tamamı yüzeysel olup, lamina propria invazyonu dışında mukozada sınırlıdır. Yüzeysel olmasından dolayı, cerrahi tedavi yöntemi olarak lokal eksizyon ya da basit polipektomi, cerrahi sınır negatif olmak şartı ile yapılabilir. Lokal eksizyonla çıkarılması mümkün olmayan büyük lezyonlarda segmenter kolon rezeksiyonu önerilmektedir (81). Evre 1 kolon kanserlerinde, cerrahi tedavi başarısının yüksek olması açısından geniş cerrahi rezeksiyon ve uç uca anastomoz önerilmektedir.

Evre 2 (T3,N0,M0;T4,N0,M0) kolon kanserleri:

Evre 2 kolon kanseri tedavisinde de geniş cerrahi rezeksiyon ve uç uca anastomoz önerilmektedir. Cerrahi sonrası kontrollere çağırılarak sistemik ya da "regional" kemoterapinin gerekliliği açısından hasta değerlendirilmelidir. Çoğu hastada adjuvan tedavi endikasyonu yoktur. Adjuvan tedavi uygulanmayan, komşu organlara tümör

fiksasyonu, perforasyon, tam obstrüksiyon, anöploidi, artmış S-fazı ya da 18q'da eksiklik gibi biyolojik özellikleri olan hastalarda olduğu gibi yüksek risk grubundaki evre 2 kolon kanserli vakalarda rekürrens riski vardır (82). Ancak tek başına cerrahi uygulananlar ile cerrahi ve adjuvan 5-FU tedavisi alan hastalar arasında sağ kalım açısından fark bulunmamıştır (83). Fark gösteren çalışmalar da vardır. Bazı çalışmalarda, sadece cerrahi uygulananlarla adjuvan kemoterapi uygulananlar karşılaştırıldığında hastalısız ve genel sağ kalım açısından fark bulunmasına rağmen, evre 2 kolon kanserli hastaların tedavisinde adjuvan tedavi konusunda farklı görüşler vardır (84-85). Yüksek riskli vakalara adjuvan kemoterapi uygulanır. T3 tümörlere de birçok merkez adjuvan kemoterapi uygular.

Evre 3 (T1,2,3,4,N1,M0;T1,2,3,4,N2,3,M0) kolon kanserleri:

Evre 3 kolon kanserleri lenf nodu tutulumu ile tanımlanır. Komşu organlara yapışıklığı olan hastalara, lokal kontrolün sağlanması için postoperatif radyoterapi önerilmektedir (80). Evre 3 kolon kanserlerinde önerilen strateji, geniş cerrahi rezeksiyon ve anastomozu takiben adjuvan kemoterapi uygulanmasıdır.

Evre 4 (T1,2,3,4,N1,2,3,M1) kolon kanserleri:

Tedavide ana seçenek palyatif rolü benimseyen sistemik kemoterapi olmaktadır.

#### **Metastatik (Evre 4) Kolorektal Kanserlerde Sistemik Kemoterapi:**

Erken dönemde tanı konulduğunda başarı ile tedavi edilebilen KRK'ler, metastatik dönemde edilmezlerse ortalama yaşam süresi yalnızca beş aydır. Tedavide ana seçenek palyatif sistemik kemoterapidir. Prospektif çalışmalar metastatik hastalıkta kemoterapinin kullanımının yalnızca destek tedavisine göre hayat kalitesini artırdığını ve sağ kalımı uzattığını göstermiştir (86,93). İleri evre hastalıkta uzak metastazların çıkarılabildiği durumlar dışında cerrahinin yeri sınırlıdır. Barsaklarda tıkanma olduğunda ya da kontrol edilemeyen kanama veya ağrı gibi medikal tedavilerin yeterli olmadığı durumlarda cerrahi, radyoterapi ya da endoskopik tedaviler palyatif amaçlı olarak kullanılır. Bu palyatif yaklaşımın yanı sıra sıklıkla metastazların hedefi karaciğer olduğundan lokorejyonel tedavi teknikleri gündeme gelmektedir. Lokorejyonel yaklaşımlarla karaciğer metastazları kontrol edilir. Ayrıca hepatic rezeksiyon ve/veya implant port veya pompalarla infüzyonel intraarteryal kemoterapiler yapılabilir. Primer tümörün çıkarılmış olduğu hastalarda primer tümörle aynı anda saptanan ya da daha sonra nüks ile ortaya çıkan karaciğer

metastazlarının cerrahi rezeksiyonu, %20 ila %40 düzeyinde uzun süreli sağ kalım oranları sağlanmaktadır (94-99). Hepatik metastazlar uygunsuz lokalizasyonları ve dağılımları, sayısal fazlalıkları gibi nedenlerle çıkarılamadıklarında kriyocerrahi ablasyon uzun süreli hastalık kontrolü sağlayabilir.

Metastatik KRK lerde standart tedavi 5-FU temelli rejimlerdir. 5-FU pirimidin nükleotid sentezinde hız sınırlayıcı enzim olan timidilat sentetaz inhibisyonu ile etki göstermektedir (90). 5-FU genellikle biyomodülatörü olan folinik asit (FA) ile birlikte verilir. FA timidilat sentetaza 5-FU'in bağlanmasını stabilize eder ve böylece DNA sentez inhibisyonunu artırır (91). İlerlemiş KRK'li hastalarda 5-FU ve FA ile tedavi hastaların yaklaşık %20'sinde tümör boyutunu %50 veya daha fazla azaltır, tedavisiz duruma göre medyan sağ kalım 6 aydan yaklaşık 11 aya uzar (86-89,92). 5-FU ile ilişkili ana yan etkiler verilmiş metoduna bağlıdır. İlaç 4-5 haftada bir 5 ardışık günde bolus şeklinde verildiği zaman nötropeni ve mukozit en yaygın yan etkilerdir. Buna karşın haftalık bolus dozlar ile diyare daha yaygındır. Devamlı IV infüzyonu içeren rejimler daha önce bolus rejimlerden daha pahalı ve daha az kullanılabilir olarak düşünüldüğü halde, son analizler bolus ve uzamış infüzyon protokolleri arasında yaşam kalitesi ve maliyet farkının düşük olduğunu göstermiştir (100-102). Devamlı ya da aralıklı, uzun süreli 5-FU infüzyonel rejimleri bir yandan toksisiteyi azaltırken, bir yandan da yanıt oranlarını artırarak, medyan yaşam sürelerine katkıda bulunmaktadır (103-104). Yapılan bir meta-analizde bolus 5-FU ile devamlı 5-FU infüzyonunun klinik sonuçları karşılaştırılmıştır. Tümör yanıtları 5-FU devamlı infüzyonu alan hastalarda bolus alan hastalara göre yüksek (%22-%14, p:0.0002) bulunurken, genel yaşam süreleri de 5-FU devamlı infüzyonu alan hastalarda daha uzun bulunmuştur. Fakat medyan yaşam süreleri yakın değerlerdedir (105). Hematolojik toksisite bolus 5-FU alan hastalarda daha fazla görülmektedir (%31-%4); buna karşın el-ayak sendromu infüzyonel tedavi alan grupta daha fazladır (%34-%13).

Bir timidilat sentetaz inhibitörü olan raltitrexat (Tomudex) tek ajan olarak bolus 5-FU/FA kombinasyonuna eşit sonuçlar elde etmektedir (106,107). Oral floropirimidinler infüzyonel 5-FU'ya eşit tümör yanıtları oluşturabilmektedir. Kapesitabin (Xeloda), bir oral floropirimidin karbamat olup, timidin fosforilaz tarafından 5-FU ya dönüştürülür. Kapesitabin, 5-FU/FA kombinasyonu ile randomize faz III bir çalışmada karşılaştırılmış ve metastatik kolon kanserinde tümör yanıtları klasik standart kol olan 5-FU/FA kombinasyonundan daha yüksek



bulunurken, yanıt süresi, progresyonsuz geçen süre, yaşam süresi açısından bir fark bulunamamıştır. Yan etkiler açısından kapesitabin daha az stomatit, bulantı, nötropeni ve nötropenik ateşe neden olarak avantaj sağlarken, el-ayak sendromu ve ciddi diyare daha sık görülür (108). Başka bir oral ajan urasil tegafur (UFT) olup, bir urasil ve fluorourasil ön ilacı olan tegafur kombinasyonudur. Urasil, 5-FU'nun %85'inden fazlasını yıkan bir enzim olan dihidropirimidin dehidrogenaz (DPD)'in yarışmacı inhibitörüdür. Böylece urasil, 5-FU yıkımını DPD'yi inhibe ederek engellerken, tegafurdan oluşan 5-FU'da etkinliğini sürdürmektedir. Klasik Mayo rejimi (5-FU 425 mg/m<sup>2</sup> 1-5 gün, FA 20 mg/m<sup>2</sup> 1-5 gün, 28 günde bir) ile UFT'yi karşılaştıran bir faz III randomize çalışmada, tümör yanıtları klasik koldan farksız çıkmıştır. Yaşam sürelerinde de fark bulunamazken UFT ile daha iyi bir toksisite profiline ulaşılmıştır (109).

İrinotekan ve oxaliptatin gibi yeni ve etkin ilaçlar metastatik hastalıkta birinci basamakta 5-FU/FA ile kombine edildiklerinde tek başına 5-FU/FA'e göre daha etkili olup, medyan yaşam sürelerini 16-18 aya uzatabilmektedir (110,111).

### **İrinotekan**

İrinotekan, "camptothecin" in suda çözünebilir, semisentetik türevi olan bir topoizomera I inhibitörüdür. Camptothecin ise Camptotheca acuminata ağacından elde edilmiş bir alkaloiddir (112,113). Topoizomera I tüm hücre tiplerinde, hücre siklusunun tüm evrelerinde ortaya çıkan bir enzimdir. Hücre replikasyonu sırasında Topoizomera I; çift sarmal DNA'ya sıkıca tutulur ve bir zincirin ayrılmasına izin verir. Topoizomera I, DNA sarmalının replikasyonu sırasında görevli nükleer bir enzimdir (110,114). İrinotekan topoizomera I'in güçlü bir inhibitörüdür, topoizomera I ile bağlanır ve onarım esnasında zincirin ve topoizomera I'in ayrılmasını engeller. Replikasyon süresince gerekli kırılmayı önler ve hücre bölünemez. İrinotekanın sitotoksik etkisi için DNA replikasyonu gerekir. İrinotekan S fazına spesifik bir ajandır. Malign hücreler normal hücrelerden daha fazla topoizomera I düzeyine sahiptir. Bu nedenle malign hücreler topoizomera I inhibisyonuna daha hassastır (115).

İrinotekan bir ön ilaçtır, karboksilesteraz irinotekanı SN-38'e dönüştürür, bu aktif metabolit ökaryotik DNA topoizomera I enzimini inhibe ederek etki gösterir (112,116). SN-38 ise en potent kamptotekan ürünüdür ve irinotekandan 250-1000 kat daha güçlüdür, ancak irinotekanın plazma konsantrasyonu daha yüksektir (114,115,117).

İrinotekanın toksik etkileri diyare, kemik iliği supresyonu, bulantı, kusma ve alopesiyi içerir.

Daha önce bolus 5-FU almış ilerlemiş KRK'li hastalarda ikinci sıra tedavi olarak tek ajan irinotekan iki randomize çalışmada destek tedavisi (best supportive care -BSC) ve devamlı infüzyon olarak verilen 5-FU ile karşılaştırıldı. Medyan toplam sağ kalımda 2-3 ay iyileşme saptandı (87,118). İrinotekan sonradan metastatik KRK için başlangıç tedavisi olarak 5-FU ve FA ile kombinasyonda gözden geçirildi. İrinotekan, 5-FU, FA bolus protokolüne eklenerek (110) Kuzey Amerikada, 5-FU/FA'in 48 saat infüzyon programına eklenerek (111) Avrupada test edildi. Her iki çalışmada da üç ilaç kombinasyonu ile tümör çapında %50 ve daha fazla küçülme ve medyan sağ kalımda iki aydan fazla uzama saptandı. Bolus 5-FU ve FA'e eklenen irinotekan, kemik iliği supresyonu ve diyareyi klinik olarak anlamlı oranda artırır (111,110). Bununla beraber toksik etkilerin tedavisine ve dozların düzeltilmesine dikkat edilmesi bu kombinasyonun daha tolere edilebilir ve güvenli olmasını sağlar (119-121).

## HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2002 ve Şubat 2005 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalına başvuran 30 metastatik kolorektal kanserli hasta alındı. Çalışmaya başlamadan önce Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun onayı alındı. (Etik Kurul Karar No:2003/55) Hastaların tümünde histopatolojik olarak ispatlanmış kolon yada rektum kanseri ve görüntüleme yöntemleri ile gösterilmiş metastaz odakları vardı. Çalışma başlangıcında her bir grupta 15'er hastadan toplam 30 hasta alınması planlandı. Hastalar metastatik hastalık için birinci sıra olarak tedavi edildi. Çalışmaya alınan tüm hastalara uygulanacak tedavi anlatıldı, kullanılan ilaçlar ve yan etkileri hakkında bilgi verildi ve çalışmaya katılım onayı alındı.

### **Hasta Kabul Kriterleri:**

- 1-Histopatolojik olarak kanıtlanmış KRK olması,
- 2-Tanı anında görüntüleme yöntemleri ile gösterilmiş en az bir ölçülebilir metastaz olması,
- 3-Adjuvan kemoterapi dışında KT almamış olması,
- 4-Tanıda metastatik olmayıp daha önce adjuvan tedavi almış ve metastatik hastalıkla başvuranlarda adjuvan tedavi ile progresyon arasında en az 6 ay geçmiş olması,
- 5-18-75 yaş arası olması,
- 6-Performans durumu ECOG'a göre 0-2 olması,

- 7-Ağır kardiyak sorunu olmaması (koroner arter hastalığı, ağır konjestif kalp yetmezliği, aritmi gibi),
- 8-Böbrek fonksiyonlarının (serum kreatinin 1.5 mg/dl, kreatinin klerensi 60 ml/dk) normal olması,
- 9- Karaciğer fonksiyonlarının (serum total bilirubini 3.0 mg/dl, transaminazları (AST,ALT) normalin 2.5 katının altında ) normal olması,
- 10-Tam kan sayımının normal olması (hemoglobin >10 g/dl, lökosit >4000 /µl, trombosit >100000/µl) olarak belirlendi.

#### **Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri:**

- 1-Gebe veya emziren hastalar,
- 2-Ölçülebilen lezyonu olmayanlar,
- 3-İkinci bir malignitesi olanlar,
- 4-Ciddi sistemik hastalığı olanlar,
- 5-Kemoterapi alamayacak derecede karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olanlar,
- 6-Ağır kardiyak sorunu olanlar,
- 7-İlgili ilaçlara karşı allerjik reaksiyonu olanlar,
- 8-Kemoterapiyi kabul etmeyenler.

Hastaların performans durumları ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans skalasına göre belirlendi (Tablo 7).

Tablo 7: ECOG performans Skalası:

PS 0	Normal aktivite
PS 1	Semptom var fakat hasta ayaktadır ve kendi işini yapabilir
PS 2	Vaktinin < %50 yatarak/oturarak geçirir, yardım gerekir
PS 3	Vaktinin > %50 yatarak/oturarak geçirir, tıbbi destek gerekir
PS 4	Yatağa bağımlı, tıbbi tedavi ile yaşar, pre ex

Hastalarda gelişen yan etkiler NCI/NIH (National Cancer Institute/National Institutes of Health) ortak toksisite kriterlerine göre belirlendi. Hastalardaki belirtiler; grade 0'da yan etki yok, grade 1'de hafif yan etki, grade 2'de orta derece, ılımlı yan etki,

grade 3'de şiddetli yan etki ve grade 4'de yaşamı tehdit eden yan etki olarak kabul edildi.

### **Tedavi Şeması Ve Takip**

30 hasta iki kola ayrıldı. Birinci (A) kola alınan hastalara 5-fluorouracil (5-FU) 425 mg/m<sup>2</sup> /gün beş gün iv puşe, Folinik asit (FA) 20 mg/m<sup>2</sup>/gün beş gün iv puşe, irinotekan (CPT-11) 180 mg/m<sup>2</sup> 1.gün 90 dakika iv infüzyon şeklinde 28 gün ara ile uygulandı. Bu kola alınan hastalara tedavileri ayaktan kemoterapi uygulama ünitesinde verildi.

İkinci (B) kola alınan hastalara 5-FU 1000 mg/m<sup>2</sup>/gün beş gün 22 saat iv infüzyon, FA 100 mg/m<sup>2</sup>/gün beş gün 2 saat iv infüzyon şeklinde 28 gün ara ile uygulandı. Bu kola alınan hastalar kemoterapi için onkoloji kliniğine yatırıldı.

Hastalara tedavi öncesinde tam fizik muayene, tam kan sayımı, tam biyokimyasal inceleme, pa. akciğer grafisi, batin ultrasonografisi (USG), alt-üst batin tomografisi (BT), gerekirse toraks tomografisi, tümör markerleri (CEA,Ca19-9,Ca72-4) yapıldı. Her kemoterapi uygulaması öncesinde tam fizik muayene, tam kan sayımı, biyokimyasal incelemeler tekrarlandı. Her iki gruptaki hastalara üçüncü kürden sonra tümör markerleri, akciğer grafisi, batin USG, alt-üst batin BT, gerekirse toraks BT ve gerekirse kolonoskopi ile cevap değerlendirmesi yapıldı. Eğer hastalarda objektif cevap varsa ve stabil seyreden hastalarda subjektif cevap varsa tedavi altı küre tamamlandı. Eğer progresyon varsa başka bir KT ye başlandı. Tüm hastalarda kabul edilemez toksisite, hastalığın progresyon göstermesi yada hastaların kendi istekleri ile tedaviyi bırakmaları durumunda tedavi sonlandırıldı. Grade 4 toksisite gelişen hastalarda tüm kemoterapötiklerin dozları %10 ile %25 arasında azaltıldı.

### **Sonuç Değerlendirmesi:**

Tedavi cevabı en az 2 kür kemoterapi alan hastalarda yapıldı. Kemoterapi alırken progresyon gelişen hastalarda değerlendirmeye dahil edildi. Sonuçta:

- 1-Tedavi cevabı (tam cevap, kısmi cevap, stabil hastalık, progresyon)
- 2-Progresyonsuz geçen yaşam süresi
- 3-Genel yaşam süresi
- 4-Objektif cevap oranı (tam cevap+kısmi cevap)
- 5-Tedavi yararlanımı (tam cevap+kısmi cevap+stabil hastalık)
- 6-Yan etkiler değerlendirildi.

Cevap değerlendirmesi yapılırken WHO'nun aşağıdaki kriterleri kullanıldı:

**Tam Cevap:** Primer tümörün ve metastazların tamamının kaybolması ve cevabın en az dört hafta devam etmesi.

**Kısmi Cevap:** Ölçülebilir lezyonların toplamında %50 ve daha fazla küçülme ve yeni lezyon oluşmaması, bu durumun en az dört hafta devam etmesi.

**Stabil Hastalık:** Lezyon boyutlarında %50'den daha az gerileme veya %50'den daha az ilerleme veya en az dört hafta lezyon boyutlarında herhangi bir değişiklik olmaması.

**Progresyon:** Yeni lezyonların ortaya çıkması veya ölçülebilen tümör alanlarında %25'den daha fazla büyüme olması.

**Genel yaşam süresi:** Tanıdan ölüme veya son kontrole kadar geçen süre.

**Progresyonsuz Yaşam Süresi:** Tedavi başlangıcından progresyona kadar geçen süre.

İstatistikler için SPSS 11.0 paket programı kullanıldı. Sağ kalım süreleri Kaplan-Meier metodu kullanılarak hesaplandı.

## **BULGULAR**

Çalışmada 17'si (%56.7) kadın, 13'ü (%43.3) erkek toplam 30 hasta değerlendirildi. Hastaların 14'ü 1.grupta (A), 16'sı 2.grupta (B) KT aldı. A grubundaki hastaların ortalama yaşı 62 yıl (38-68), B grubundaki hastaların ortalama yaşı 63 yıl (37-73) idi. Gruplar arasında yaş açısından fark yoktu. Hastaların genel özellikleri Tablo 8'de özetlenmiştir.

A grubundaki hastaların 8'i (%57.1) kadın, 6'sı (%42.9) erkekti. B grubundaki hastaların 9'u (%56.3) kadın, 7'si (%43.8) erkekti. Hasta sayısı ve cinsiyet açısından gruplar arasında fark yoktu.

Histolojik olarak hastaların tamamı adenokarsinom idi.

Çalışmadaki protokolü aldığı zaman hastaların hepsi evre IV idi. Başlangıç evresi, evre II olan iki hasta ve evre III olan bir hasta daha önce bolus 5-FU/FA tedavisi almıştı. Bu hastalar en az altı ay geçtikten sonra metastaz gelişmesi üzerine çalışmaya alındı.

Tablo 8: Hastaların genel özellikleri.

	Hasta sayısı (n) (%)
Toplam hasta sayısı	30
Kadın	17(56.7)
Erkek	13(43.3)
Histopatolojik tip	
Adenokarsinom	30 (100)
Başlangıç evresi	
Evre II	2(6.6)
Evre III	1(3.3)
Evre IV	27(90.1)
Metastaz bölgeleri	
Karaciğer	22(73.6)
Akciğer	4(13.2)
Over	1(3.3)
Kemik (spinal)	1(3.3)
Birden fazla	2(6.6)
Performans durumu	
1	3(9.9)
2	27(90.1)
Uygalanan KT sayısı	145
2	4(13.2)
3	4(13.2)
4	2(6.6)
5	3(9.9)
6	17(56.7)

Kemoterapi başlanan hastalardan 3'ünün performans durumu ECOG 1, 23'ünün ECOG 2 idi. Performans durumu 0 olan hasta yoktu. Hastaların 14'üne (%46.7) iv puşe 5-FU/FA+irinotekan (A grubu) verildi. 16'sına (%53.3) uzun iv infüzyon 5-FU/FA (B grubu) verildi. Bütün hastalara toplam 145 kür kemoterapi uygulandı. A grubunda medyan 5.50 (2-6), B grubunda medyan 6 (3-6) kür kemoterapi uygulandı.



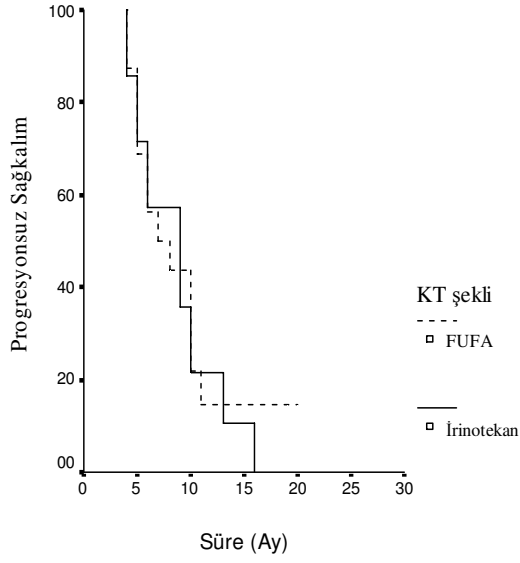
A grubunda 1 (%7.1) , B grubunda da 1 (%6.3) hastada tam cevap elde edildi. A’da 1 (%7.1), B’de 3 (%18.8) hastada kısmi cevap sağlandı. Kısmi cevap B grubunda daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. A grubunda 4 (%28.6), B grubunda 4 (%25.0) hastada stabil hastalık gözlemlendi. A grubunda 8 (%57.1), B grubunda da 8 (%50.0) hastada progresyon saptandı. Çalışmadaki yanıt oranları Tablo 9’da özetlenmiştir.

Tablo 9: Kemoterapi yanıt değerlendirilmesi.

Tedavi cevabı	Hasta sayısı n (%)	
	A grubu	B grubu
Tam cevap	1 (%7.1)	1 (%6.3)
Kısmi cevap	1 (%7.1)	3 (%18.8)
Stabil hastalık	4 (%28.6)	4 (%25.0)
Progresyon	8 (%57.1)	8 (%50.0)
Objektif cevap	2 (%14.3)	4 (%25.0)
Tedavi yararlanımı	6 (%42.9)	8 (%50.0)

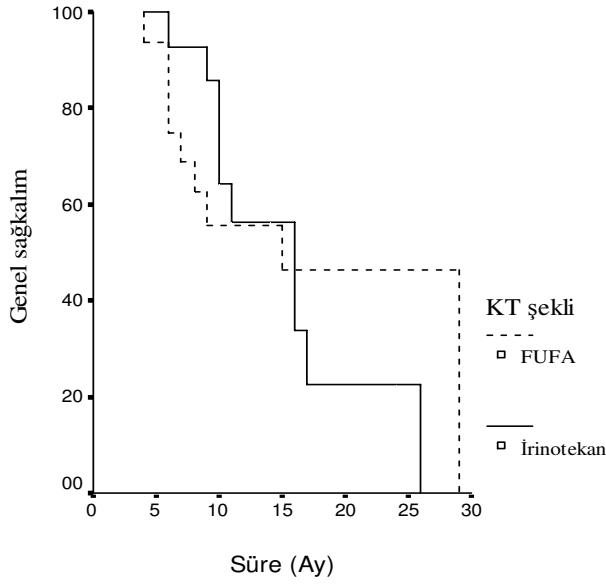
Tedavi yararlanımı (tam cevap+kısmi cevap+stabil hastalık) A grubunda 6 (%42.9) hastada, B grubunda 8 (%50.0) hastada elde edildi. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Objektif cevap (tam cevap+kısmi cevap) A grubunda hastaların 2’sinde (%14.3) elde edildi. B grubunda hastaların 4’inde (%25.0) elde edildi. Yine objektif cevap oranı B grubunda daha fazla idi ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Progresyonsuz sağ kalım A grubunda medyan  $9 \pm 2.0$  ay (%95 GA 5-13), B grubunda medyan  $7 \pm 2.0$  aydı (%95 GA 3-11). Gruplar arasında anlamlı fark yoktu (Şekil 1).



Şekil 1: Progressyonsuz sağ kalım eğrisi (her iki grup)

Genel sağ kalım (OS) A grubunda medyan  $16 \pm 3.0$  (%95 GA 10-22) ay, B grubunda medyan  $15 \pm 5.0$  (%95 GA 5-25) aydı. Gruplar arasında genel sağ kalım açısından fark yoktu (Şekil 2).



Şekil 2: Genel sağ kalım eğrisi (her iki grup)

A grubundaki hastaların %92.9'unda, B grubunun %81.3'ünde sonuçta hastalık progresyonu gelişti.

Bu çalışmada en sık görülen yan etkiler A grubunda bulantı-kusma, diyare ve nötropeni, B grubunda bulantı-kusma, mukozit ve diyare idi.

A grubunda 1 (%7.1) hastada grade 1, 4 (%28.6) hastada grade 2, 4 (%28.6) hastada grade 3, 3 (%21.4) hastada grade 4 diyare gözlemlendi.

B grubunda 4 (%25.0) hastada grade 1, 5 (%31.3) hastada grade 2, 3 (%18.8) hastada grade 3, 1 (%6.3) hastada grade 4 diyare gözlemlendi.

A grubunda 1 (%7.1) hastada grade 1, 2 (%14.3) hastada grade 2, 2 (%14.3) hastada grade 3, 2 (%14.3) hastada grade 4 mukozit saptandı.

B grubunda 3 (%18.8) hastada grade 1, 6 (%37.5) hastada grade 2, 4 (%25.0) hastada grade 3, 1 (%6.3) hastada grade 4 mukozit gözlemlendi.

A grubunda 12 (%85.7) hastada grade 1, 2 (%14.3) hastada grade 2 bulantı-kusma saptandı.

B grubunda 15 (%93.8) hastada grade 1, 1 (%6.3) hastada grade 2 bulantı-kusma saptandı. Bulantı-kusma şiddetli değildi ancak tüm hastalarda gözlemlendi.

A grubunda 1 (%7.1) hastada, B grubunda 2 (%12.5) hastada alopesi görüldü.

A grubunda 1 (%7.1) hastada grade 1, 2 (%14.3) hastada grade 3, 4 (%28.6) hastada grade 4 nötropeni gelişti. B grubunda hiçbir hastada nötropeni gözlemlenmedi.

Yan etkiler Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10: Yan etkiler

Yan etki	n (%)	grade 1 n (%)	grade2 n (%)	grade3 n (%)	grade4 n(%)
<b>Diyare</b>					
A	12 (%85.7)	1 (%7.1)	4 (%28.6)	4 (%28.6)	3 (%21.4)
B	13 (%81.3)	4 (%25.0)	5 (%31.3)	3 (%18.8)	1 (%6.3)
<b>Mukozit</b>					
A	7 (%50.0)	1 (%7.1)	2 (%14.3)	2 (%14.3)	2 (%14.3)
B	14 (%87.5)	3 (%18.8)	6 (%37.5)	4 (%25.0)	1 (%6.3)
<b>Bulantı-kusma</b>					
A	14 (100)	12 (%85.7)	2 (%14.3)		
B	16(100)	15 (%93.8)	2 (%6.3)		
<b>Alopesi</b>					
A	1 (%7.1)				
B	2 (%12.5)				
<b>Nötropeni</b>					
A	7 (%50.0)	1 (%7.2)		2 (%14.3)	4 (%28.6)
B	0 (%0)				
<b>Nötropenik ateş</b>					
A	1 (%7.1)				
B	0 (%0)				

A grubunda grade 4 n6tropeni gelişen 1 hastada n6tropenik ateş gelişti. Hasta tedavi ile iyileşti.

A grubunda 3 hastada tedaviye 2. k6rden sonra devam edilemedi. Bunlardan birinde grade 4 diyare ve mukozit gelişmişti. Hastanın kendi isteği 6zerine tedavi sonlandırıldı. Birinde hıçkırık nedeniyle yine hastanın isteği 6zerine tedavi sonlandırıldı. Diğerinde grade 4 diyare ve derin ven trombozu gelişti. Hastalık progresyonu saptandığı için tedaviye devam edilmedi.

A grubunda 4 hastada grade 4 n6tropeni nedeniyle %20 doz azaltımı yapıldı.

B grubunda bir hastada grade 4 mukozit, bir hastada grade 4 diyare nedeniyle %20, bir hastada da grade 3 mukozit ve diyare nedeniyle %10, toplam 3 hastada doz azaltımı yapıldı.

Hastaların 6'sı metastazlara bağlı karaciğer yetmezliği, 1 hasta yine metastazlara bağlı solunum yetmezliği, 4'6 hastalık progresyonu, 2 hasta kırık ve pulmoner emboli, 1 hasta 6rosepsis, 1 hasta kolostomiden kanama, 1 hasta ileus ve postoperatif yara enfeksiyonu, 2 hasta intrakraniyel hadise, 1 hasta suisid ve 1 hasta akut b6brek yetmezliği nedeniyle kaybedildi. Akut b6brek yetmezliği gelişen hasta hastaneye yatırılmayı ve tedaviyi reddetmişti. Çalışma sonlandırıldığında A grubunda 4, B grubunda 6 hasta halen yaşamakta idi.

## TARTIŞMA

Metastatik KRK'li hastalarda yalnızca destek tedavisi ile ortalama yaşam süresi beş aydır. Prospektif çalışmalar bu hastalarda KT kullanımının hayat kalitesini artırdığını ve sağ kalımı uzattığını göstermiştir (86,87,93).

Van Halteren ve ark. yaptıkları retrospektif çalışmada sadece destek tedavisi alan 79 hasta ve bolus 5-FU 425 mg/m<sup>2</sup>, FA 20 mg/m<sup>2</sup> alan 39 hastanın verilerini karşılaştırmışlardır (93). Destek tedavisi grubunda medyan sağ kalım 8 ay, 5-FU/FA bolus grubunda ise medyan sağ kalım 11 ay ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Palyatif KT ile yalnız destek tedavisini karşılaştıran yedi randomize çalışmanın meta analizinde medyan sağ kalımın KT alanlarda istatistiksel anlamlı olarak daha uzun (3.7 ay) olduğu saptanmıştır (142).

Metastatik KRK'in tedavisinde birçok yeni ilaç araştırılmaktadır. Ancak halen standart tedavinin bel kemiğini 5-FU temelli rejimler oluşturmaktadır. FA, 5-FU'nun biyomodülatörüdür ve etkinliğini artırmaktadır. Timidilat sentetaza 5-FU'in bağlanmasını stabilize eder ve böylece DNA sentez inhibisyonunu artırır. Bu nedenle genel olarak 5-FU, FA ile birlikte kullanılmaktadır. Özellikle Amerikada 5-FU/FA klasik olarak iv bolus şeklinde uygulanmıştır. En çok bilinen rejim olan bolus 5-FU ve biyomodülatörü FA, medyan yaşam sürelerini 10-11 aya uzatabilmektedir (122).

5-FU/FA'in etkinliğini artırmak için 5-FU'nun devamlı yada aralıklı, uzun süreli infüzyon şeklinde verilmesi gündeme gelmiştir. Devamlı yada aralıklı uzun süreli infüzyon rejimleri bir yandan toksisiteyi azaltırken, bir yandan da yanıt oranlarını artırarak medyan yaşam sürelerine katkıda bulunmaktadır (105,123, 127,143).

De Gramont ve ark. 448 hastalık bir çalışmada bolus 5-FU/FA aylık protokolü (Mayo Klinik Rejimi) ile infüzyon 5-FU/FA'in 2 hafta ara ile verildiği De Gramont rejimini karşılaştırmışlardır. İnfüzyon rejimi ile bolus rejimine göre anlamlı olarak daha iyi cevap oranı (sırasıyla, %33-%14) ve medyan PFS (sırasıyla, 28-22 hafta) elde edilmiştir. Medyan sağ kalım da daha uzun bulunmuştur (sırasıyla, 62-57 hafta). Ayrıca infüzyon rejimi daha az hematolojik ve GİS yan etkilerine sahip bulunmuştur (143).

Rougier ve ark. bolus 5-FU ile devamlı iv infüzyon 5-FU'yu karşılaştırmışlar. 77 hastaya 5-FU 750 mg/m<sup>2</sup>/gün 7 gün 21 günde bir infüzyon şeklinde, 78 hastaya 5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>/gün 5 gün 28 günde bir bolus şeklinde verilmiştir. Cevap oranı infüzyon grubunda bolus grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %26-%13). Fakat genel sağ kalım süresinde anlamlı fark saptanmamıştır (uzun infüzyon grubunda 10 ay, bolus grubunda 9 ay). İnfüzyon grubunda grade 2-4 mukozit (%31-%9), diyare (%22-%12) ve el-ayak sendromu (%14-%3) daha sık iken nötropeni oranları her iki grupta da düşük ve benzer bulunmuştur (127).

Altı randomize çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde bolus 5-FU ile devamlı uzun süreli 5-FU infüzyonunun klinik sonuçları karşılaştırılmıştır. Tümör yanıtları 5-FU devamlı infüzyonu alan hastalarda bolus alan hastalara göre yüksek (sırasıyla %22-%14) bulunurken, progresyonsuz yaşam süreleri de 5-FU devamlı infüzyonu alan hastalarda daha uzun bulunmuştur. Fakat genel yaşam süreleri yakın değerlerdedir. GİS toksisitesi benzerdi. Hematolojik toksisite (grade 3-4 lökopeni) bolus 5-FU alan hastalarda daha fazla görülmektedir (%31-%4), buna karşın el-ayak sendromu infüzyonel tedavi alan grupta daha fazladır (%34-%13) (105).

Daha önce tedavi alan ve almayan hastalarda 5-FU'nun infüzyon şeklinde verildiği pek çok farklı protokol denenmiştir.

Hansen ve ark. daha önce bolus 5-FU alan ve KT almayan metastatik KRK'li 91 hastada infüzyon şeklinde 250-300 mg/m<sup>2</sup> 5-FU vermişler ve %33 cevap oranı elde etmişlerdir. Progresyonsuz sağ kalımı 7 ay, genel sağ kalımı 11 ay bulmuşlardır. Bu çalışmada mukozit %39, el-ayak sendromu %36, diyare %11 oranında saptanmış, kemik iliği toksisitesi saptanmamıştır. Çalışma sonunda infüzyon tedavisinin geleneksel bolus tedavisine göre daha yüksek cevap oranı sağladığını ve kolay tedavi edilebilir yan etkilere sahip olduğunu bildirmişlerdir (123).

Ardalan ve ark. daha önce bolus 5-FU alan ve KT almayan toplam 22 hastada 500 mg/m<sup>2</sup> FA, 2600 mg/m<sup>2</sup> 5-FU haftalık 24 saat infüzyon protokolünü uyguladı. Çalışmada cevap oranı %45, daha önce tedavi alan grupta genel sağ kalım 10 aydı. Tedavi almamış grupta ise belirlenememişti. Bu çalışmada en yaygın toksisite diyare olarak bulunmuş, kemik iliği toksisitesi saptanmamıştır (124).

Rougier ve ark. daha önce KT alan ve almayan 38 hastada 3 haftada bir 500-1000 mg/m<sup>2</sup> (ortalama 750 mg/m<sup>2</sup>) 5-FU/gün ardışık 7 gün infüzyon protokolünü uyguladı. Çalışmada cevap oranı %21 idi. Genel sağ kalım 13,5 aydı. Bu çalışmada en sık yan etki %31 oranında görülen el-ayak sendromu idi (125).

Yang ve ark. 36 hastaya 24 saat infüzyon şeklinde yüksek doz 5-FU (2600 mg/m<sup>2</sup>), LV (100 mg/m<sup>2</sup>) haftalık 5 hafta, 1 hafta ara ile protokolünü uyguladı. Cevap oranı %47.2, progresyonsuz sağ kalım 7.1 ay, genel sağ kalım 11.9 ay bulundu. Toksikite genel olarak ılımlıydı ve doz sınırlayıcı ana faktörler el-ayak sendromu ve yorgunluktu. Bu protokolün sınırlı olarak etkin ve ayaktan tedavi edilen hastalarda iyi tolere edildiğini bildirmişlerdir (126).

Çalışmamızda B grubunda 16 hastaya uzun infüzyon şeklinde 5-FU/FA (5-FU 1000 mg/m<sup>2</sup> 1-5 gün, FA 100 mg/m<sup>2</sup> 1-5 gün) 28 gün ara ile verildi. Median 6 (3-6) kür kemoterapi uygulandı. Objektif cevap hastaların 4'ünde (%25) elde edildi. Tedavi yararlanımı 8 (%50) hastada görüldü. Progresyonsuz sağ kalım medyan 7 (3-11) aydı. Genel sağ kalım medyan 15 (5-25) aydı. Çalışmamızın bu kolunda elde edilen cevap oranı ve sağ kalım süreleri literatür verileri ile uyumludur. En sık görülen grade 3-4 yan etkiler mukozit ve diyare idi. Bu grupta hiçbir hastada nötropeni

gözlenmedi. Bu bulgu da literatür ile uyumludur. Ancak bizim infüzyon kolumuzda diyare ve mukozit nispeten daha sıktı. Grade 3-4 diyare %25.1, grade 3-4 mukozit %31.3 oranında görüldü. Bunun kemoterapötiklerin veriliş protokollerindeki farklılıklara ve 5-FU'nun %85'inden fazlasını yıkan enzim olan dihidropirimidin dehidrojenaz (DPD)'ın etnik gruplar arasındaki genetik polimorfizmine bağlı olabileceğini düşündük. Ülkemizdeki DPD enzim eksikliğinin sıklığını gösteren sağlıklı çalışmalar bulunmamaktadır. Bu grupta bir hastada grade 4 mukozit, bir hastada grade 4 diyare nedeniyle %20, bir hastada da grade 3 mukozit ve diyare nedeniyle %10, toplam 3 hastada (%18.8) doz azaltımı yapıldı. Hiçbir hastada yan etki nedeniyle tedavi kesilmedi. Uzun infüzyon 5-FU/FA ile yapılan çalışmaların özeti tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 11: Uzun infüzyon 5-FU/FA ile yapılan çalışmalar.

Çalışma	KT şekli	Cevap Oranı %	PFS	OS	Grade 3-4 mukozit	Grade 3-4 diyare	El-ayak send	Grade 3-4 nötropeni
Hansen ve ark. (123)	İnf FU/FA	%33	7 ay	11 ay	%39	%11	%36	-
Rougier ve ark. (125)	İnf FU/FA	%21		13.5 ay	%18.5	%5	%31	-
Yang ve ark. (126)	İnf FU/FA	%47.2	7.1 ay	11.9 ay	-	-	%2.8	-
çalışmamız	İnf FU/FA	%25	7 ay	15 ay	%31	%25	-	-

Kamptotekanın suda çözünebilen, semisentetik türevi olan irinotekan bir topoizomeraz I inhibitörüdür. İrinotekan 1990'ların başlarında kullanıma girdi. İrinotekan ile yapılan klinik çalışmalar solid tümörlere karşı etkinliğinin geniş bir spektrumda olduğunu ve yan etkilerinin tolere edilebilirliğini gösterdi (128,129,112).

İrinotekanın tek ajan olarak çeşitli protokolleri daha önce 5-FU'nun başarısız olduğu hastalarda 2.sıra tedavide birçok çalışmada kullanılmış ve etkinliği gösterilmiştir (118,130,131,132,133). %11-%17 arasında cevap oranları rapor edilmiştir. Medyan sağ kalım süreleri 8-13 ay arasında idi. Yine tek ajan şeklinde irinotekan birinci sıra tedavide de kullanılmış ve %24-%29 arasında cevap oranı elde edilmiştir. Bolus 5-FU rejimine dirençli hastaların tedavisinde irinotekanın klinik yararı destek tedavisi



ve infüzyonel 5-FU rejimi ile irinotekanın karşılaştırıldığı iki Avrupa faz 3 randomize çalışmasında doğrulanmıştır (119,87)

Rougier ve ark. daha önce 5-FU'nun başarısız olduğu 267 hastada devamlı infüzyon şeklinde verilen 5-FU/FA ile, tek ajan irinotekanı karşılaştırdı. Çok merkezli bu çalışmada 133 hastaya irinotekan 300-350 mg/m<sup>2</sup> 3 hafta ara ile verildi. 134 hastaya 5-FU merkezlerin tercihine göre üç şekilde verilmişti. Birincisinde 200 mg/m<sup>2</sup> FA, 400 mg/m<sup>2</sup> 5-FU iv bolus ardından 600 mg/m<sup>2</sup> 22 saat devamlı infüzyon 2 gün, 2 hafta ara ile verildi (De Gramont rejimi). İkincisinde 5-FU 250-300 mg/m<sup>2</sup> progresyon veya toksisiteye kadar uzamış infüzyon şeklinde verildi (Lokich rejimi). Üçüncüsünde 5-FU 2,6-3,0 g/m<sup>2</sup>/gün 24 saat infüzyon, 20-500 mg/m<sup>2</sup> FA ile veya FA'siz haftalık 6 hafta için 2 hafta ara ile verildi (The Association of Medical Oncology of the German Cancer Society (AOI) rejimi). Bir yıllık sağ kalım irinotekan grubunda %45, 5-FU grubunda %32 bulunmuştur. PFS, irinotekan grubunda 4.2 ay, 5-FU grubunda 2.9 ay, median sağ kalım irinotekan grubunda 10.8 ay, 5-FU grubunda 8,5 ay bulunmuştur. 5-FU grupları arasında sağ kalım benzer iken irinotekanın anlamlı olarak sağ kalımı uzattığı gösterilmiştir. İrinotekan kolunda grade 3-4 diyare (%22), nötropeni (%14), bulantı (%14) en sık görülen yan etkiler iken 5-FU kolunda asteni (%12), diyare (%11), el-ayak sendromu (%8) en sık görülen yan etkiler olmuştur. Yaşam kalitesi her iki grupta benzer bulunmuştur (119).

Yine Rougier ve arkadaşları yaptıkları bir faz II çalışmada daha önce tedavi almış ve almamış metastatik KRK'li hastalarda irinotekan 350 mg/m<sup>2</sup> 3 hafta ara ile protokolünü uygulamıştır. Cevap oranı %18 bulunmuştur. PFS, tedavi almış grupta 6 ay, tedavi almamış grupta 12 ay, medyan sağ kalım tedavi almış grupta 10 ay, tedavi almamış grupta 12 ay bulunurken arada anlamlı fark bulunmamıştır. En sık yan etkiler yine nötropeni, diyare, alopesi olurken irinotekan etkili olarak değerlendirilmiş ancak febril nötropenik sepsis riskinin arttığı bildirilmiştir. Çalışmadaki tüm yan etkiler tedavi edilebilir bulunmuştu (131).

Pitot ve ark. 121 metastatik KRK'li hastaya irinotekan 125 mg/m<sup>2</sup>/hafta 4 hafta, 2 hafta ara ile uyguladı. Daha önce 5-FU almış 90 hastada (1.grup) cevap oranı %13.3, tedavi almamış olan 31 hastada (2.grup) cevap oranı %25.8 bulundu. 1.grupta

progresyonsuz sağ kalım 7.7, genel sağ kalım 8.3 aydı. 2.grupta progresyonsuz sağ kalım 7.6 ay, genel sağ kalım 11.8 aydı. Bu çalışmada grade 3-4 diyare %36.4, lökopeni %21.5 ve nötropenik ateş %3.3 bulunmuştur. Bu çalışma irinotekan aktif bulunmuş ve yan etkiler tedavi edilebilir olarak değerlendirilmiştir. Daha önce pelvik radyoterapi alan hastalarda nötropeni riskinin arttığı saptanmıştır (132).

Er ve ark. 5-FU bazlı rejimlere dirençli 17 hastada tek başına irinotekanın etkinliğini ve toksisitesini değerlendirdi. Değerlendirilebilen 15 hastadaki objektif cevap oranı %13 bulundu. Hastaların %40'ında stabil yanıt elde edildi. Bu çalışmada grade 3-4 diyare %27, grade 3-4 bulantı-kusma %18 ve grade 3-4 nötropeni %10 oranında görüldü. Çalışma sonunda irinotekan etkili ve tolere edilebilir olarak değerlendirilmiştir (141).

Karaoğlu ve ark. 2003'de daha önce 5-FU'nun başarısız kaldığı 36 metastatik KRK'li hastada haftalık irinotekan 100 mg/m<sup>2</sup> 4 hafta, 2 hafta ara ile rejimini çalıştı. Objektif cevap oranı %14, PFS:4 ay, OS:12 ay olarak saptandı. En sık görülen toksisite %28 ile grade 3-4 diyare idi. Bu çalışmada mukozit saptanmamıştı. Çalışma sonunda irinotekan etkili ve tolere edilebilir olarak değerlendirilmişti (133).

İrinotekan sonradan metastatik KRK için başlangıç tedavisi olarak 5-FU ve FA ile kombinasyonda gözden geçirildi. Bolus protokolü Kuzey Amerika'da Saltz ve ark. tarafından test edildi (110).

Saltz ve ark. 2000 yılında bolus 5-FU/FA'e eklenen irinotekanı hastaları üç gruba ayırarak değerlendirdi. Birinci grupta 231 hastaya irinotekan 125 mg/m<sup>2</sup>, 5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>, FA 20 mg/m<sup>2</sup> iv bolus haftalık 4 hafta (2 hafta ara ile) verildi. İkinci grupta 226 hastaya 5-FU 425 mg/m<sup>2</sup>, FA 20 mg/m<sup>2</sup> iv bolus 5 gün 4 hafta ara ile verildi. Üçüncü gruba irinotekan 125 mg/m<sup>2</sup>/hafta 4 hafta (2 hafta ara ile) verildi. Objektif cevap oranı kombinasyon grubunda %50, bolus 5-FU/FA grubunda %28, irinotekan grubunda %29 bulundu. Genel sağ kalım kombinasyon kolunda 14.8 ay, bolus 5-FU/FA kolunda 12.6 ay, irinotekan kolunda 12 aydı. Grade 3-4 diyare yalnız irinotekan kolunda (%31.0) kombinasyon (%22.7) ve bolus 5-FU/FA koluna göre (%13.2) daha fazlaydı. Bolus 5-FU/FA kolunda ise mukozit daha sıkı (%16.9). Yine bu kolda grade 4 nötropeni diğerlerine göre daha sıkı (%42.5). Nötropenik ateş

bolus 5-FU/FA kolunda %14.6, kombinasyon kolunda %7.1 oranında saptanmıştı. Tedavi ilişkili ölüm ise her üç grupta yaklaşık %1 civarında idi (110).

Avrupa’da Douillard ve ark. tarafından 48 saat infüzyon programı test edildi. Douillard ve ark 2000 yılında yaptıkları çalışmada birinci sıra tedavide infüzyon şeklinde verilen 5-FU/FA ile infüzyon 5-FU/FA ile birlikte irinotekanın haftalık ve iki haftalık protokollerini karşılaştırdı. Cevap oranı irinotekan ile kombinasyon grubunda anlamlı olarak daha yüksekti (%49-%31). PFS irinotekan grubunda 6.7 ay, 5-FU grubunda 4.4 ay, OS irinotekan grubunda 17.4 ay, 5-FU grubunda 14.1 aydı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu çalışmada irinotekan grubunda grade 3-4 diyare (%44.4-%25.6), nötropeni (%28.8-%2.4) ve nötropenik ateş (%9.3-%2.4) daha sıklıkla görüldü. İrinotekan grubunda mukozit görülmezken infüzyon 5-FU/FA kolunda %2.3 oranında görüldü (111).

Bu iki çok merkezli çalışmaların ikisinde de üç ilaç kombinasyonunun tümör çapında %50 ve üzerinde küçülme ve medyan sağ kalımda 2 aydan fazla uzama sağladığı gösterildi. Bolus 5-FU/FA’ye eklenen irinotekan klinik olarak anlamlı oranda myelosupresyon ve diyareyi artırmış (110,111) ve infüzyon 5-FU/FA+irinotekan kombinasyonuna göre daha toksik olarak değerlendirilmiştir. Bununla beraber toksik etkilerin tedavisine ve dozların düzeltilmesine dikkat edilmesinin, bu kombinasyonun daha tolere edilebilir ve güvenli olmasını sağladığı rapor edilmiştir (102,120).

Saltz ve ark.2001’de yukarıdaki çalışmaya ikinci bir kol ekledi ve karşılaştırdı. Bu ikinci kolda uzun infüzyon 5-FU/FA tek başına ve irinotekan eklenerek haftalık veya iki haftalık olarak verildi. Cevap oranı kombinasyon kolunda %35, uzun infüzyon 5-FU/FA kolunda %22 idi. PFS kombinasyon kolunda daha uzundu (6.7 ay-4.4 ay). Aynı şekilde OS de kombinasyon kolunda daha iyi (17.4 ay-14.1 ay) bulundu. Kombinasyon kolunda grade 3-4 diyare daha sıklıkla görüldü (%14-%6). Yine grade 3-4 bulantı da kombinasyon kolunda daha sıklıkla görüldü. Saltz ve ark.’nın 2000 yılında yaptıkları yukarıdaki çalışmada grade 4 nötropeni ve nötropenik ateş irinotekanlı kollara göre bolus 5-FU/FA kolunda daha fazla iken çalışmanın bu kısmında irinotekanlı kolda daha fazla görüldü (134).

Kalofonos ve ark. bolus 5-FU/FA ile birlikte irinotekan protokolünü değerlendirdi. Hastalar ya daha önce tedavi almamış veya adjuvan tedaviden sonra en az altı ay geçmiş hastalardı. Çalışmaya 55 hasta alınmış ve 45 hastada cevap değerlendirmesi yapılmıştı. Çalışmada FA 200 mg/m<sup>2</sup>, 5-FU 450 mg/m<sup>2</sup> iv bolus, irinotekan 70-80 mg/m<sup>2</sup> 2 hafta ara ile uygulandı. Cevap oranı %25.5, PFS:7.7 ay, OS:15 ay, 1 yıllık sağ kalım %62.3 olarak saptandı. En sık görülen yan etkiler grade 3-4 diyare (%12.7), grade 3 kemik iliği toksisitesi (%9) idi. Bu çalışmada bolus 5-FU/FA+irinotekan kombinasyonu etkili ancak nispeten toksik bulunmuştur (135).

Kuehr ve ark. birinci sıra tedavide bolus 5-FU 425 mg/m<sup>2</sup>, FA 20 mg/m<sup>2</sup> 5 gün 4 hafta ara ile (Mayo Klinik rejimi) protokolü ile irinotekan 250 mg/m<sup>2</sup> 1.gün kombinasyonunu değerlendirdi. Bu çalışmanın faz II kısmına 49 hasta alındı ve 36 hastada cevap değerlendirildi. Cevap oranı %36, PFS:7 ay, OS:12 ay olarak saptandı. Bu alışmada Grade 3-4 nötropeni yüksek oranda (%77) saptanmıştı ve 3 hasta tedavi ilişkili sepsis nedeniyle ölmüştü. Ayrıca grade 3-4 diyare %33, mukozit %26 oranında görülmüştü. Bu çalışmanın sonucunda bu protokolün göreceli olarak daha toksik olduğu belkide infüzyon şeklinde 5-FU/FA'e irinotekan eklenmesinin tercih edilmesi gerektiği bildirilmiştir (136). İnfüzyon şeklinde verilen 5-FU/FA'e irinotekanın eklendiği çok sayıda çalışma mevcuttur.

Gil-Delgado ve ark. yürüttükleri çalışmada 39 hastaya irinotekan 180mg/m<sup>2</sup> 1.gün, 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> IV bolus ardından 600 mg/m<sup>2</sup> 22 saat infüzyon 1. ve 2. gün 2 hafta ara ile verdiler. Objektif cevap oranı %24, tümör kontrolü %60, medyan sağ kalım 11 aydı. Bu çalışmada en sık yan etkiler grade 3-4 nötropeni (%29), grade 3 diyare (%10), grade 3 alopesi (%18) idi ve 4 hastada nötropenik ateş saptanmıştı (137).

Vamvakas ve ark. 54 hastada uzun infüzyon 5-FU/FA (De Gramond rejimi)'ne eklenen irinotekan 180 mg/m<sup>2</sup> protokolünün faz II çalışmasında %45 cevap oranı, 8 ay PFS elde ettiler. Grade 3-4 nötropeni %36, diyare %13, mukozit %6 oranında görülmüş ve %7 nötropenik ateş gelişmişti. Bir hasta sepsisten ölmüştü (138).

Leonard ve ark. daha önce tedavi alan ve almayan hastalara De Gramont rejimini irinotekan ekleyerek verdi. Birinci sıra olarak tedavi alan 43 hastada; %30 kısmi cevap, PFS:7 ay, OS:14 ay, ikinci sıra olarak tedavi alan 35 hastada; %23 kısmi

cevap, PFS:5 ay, OS:11 ay olarak saptandı. En sık yan etkiler grade 3-4 lökopeni (%17), diyare (%7-6) ve bulantı-kusma (%9-6) idi (139).

Teufel ve ark. FOLFIRI rejimini (irinotekan 180mg/m<sup>2</sup>, FA 200 mg/m<sup>2</sup>, 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> bolus ardından 2400 mg/m<sup>2</sup> 46 saat iv infüzyon 2 hafta ara ile) 35 hastada değerlendirdi. Objektif cevap oranı %31, PFS:7 ay, OS:17 ay olarak saptandı. Bu çalışmada grade 3-4 diyare %14, lökopeni %3, nötropeni %9, bulantı-kusma %12 ve mukozit %3 oranında görülmüştü (140).

İlerlemiş KRK'in tedavisi için 5-FU/FA ve irinotekan ile tedavi protokollerindeki farklılıklara rağmen objektif cevap oranları %20-%45 arasında olmuştur ve medyan sağ kalım süresi yaklaşık 15 aydır.

Bizim çalışmamızda A gurubunda 14 hastaya iv bolus şeklinde 5-FU/FA ile birlikte irinotekan (5-FU 425 mg/m<sup>2</sup> 1-5gün, FA 20 mg/m<sup>2</sup> 1-5 gün, irinotekan 180 mg/m<sup>2</sup> 1.gün) 28 gün ara ile verildi. Medyan 5.5 (2-6) kür kemoterapi uygulandı. Tedavi yararlanımı bu grupta 6 (%42.9) hastada elde edildi. Objektif cevap hastaların 2'sinde (%14.3) elde edildi. Progresyonsuz sağ kalım medyan 9 (5-13) ay, genel sağ kalım medyan 16 (10-22) aydı. Çalışmamızın bu kolunda cevap oranı düşüktü ancak PFS ve OS benzerdi. Cevap oranının düşük olması bizim hasta popülasyonumuzdaki KT öncesi performans durumunun nispeten düşük (PS 1-2) olmasına, hasta sayımızın azlığına ve irinotekanın verilmiş protokolüne bağlı olabilir. Çünkü diğer çalışmalarda genel olarak irinotekan haftalık verilmişti. Kuehr ve ark. (136) benzer bir protokol uygulamış ve cevap oranını %36 bulmuşlardır. Ancak uygulanan irinotekan dozu bizimkinden fazlaydı (250 mg/m<sup>2</sup>) ve toksisite daha fazla gelişmiş ve üç hasta sepsisten kaybedilmişti. En sık gözlemlediğimiz grade 3-4 yan etkiler bu grupta diyare (%50), nötropeni (%42.9) ve mukozit (%28.6) idi. Nötropeni sıklığı diğer çalışmalarla benzer oranda görüldü. Grade 3-4 mukozit de nispeten daha sık gibi gözükmemektedir ancak diğer çalışmalarda farklı oranlar bildirilmiştir (%2.2-%26). Diyare nispeten daha sıklı. Bunun irksal DPD enzim farklılıklarına bağlı olabileceğini düşündük. Bolus 5-FU/FA+irinotekan uygulanan çalışmaların özeti tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12: Bolus 5-FU/FA+irinotekan ile yapılan çalışmalar.

Çalışma	KT şekli	Cevap Oranı	PFS	OS	Grade 3-4 mukozit	Grade 3-4 diyare	Grade 3-4 nötropeni
Saltz ve ark. (110)	Bolus FU/FA	%21	4.3 ay	12.6	%16.9	%13.2	%66.2
	Bolus FU/FA+iri notekan	%39	7 ay	14.8 ay	%2.2	%22.7	%53.8
	irinotekan	%18	4.2 ay	12 ay	%2.2	%31	%31.4
Kalofonos ve ark. (135)	Bolus FU/FA+iri notekan	%25.5	7.7 ay	15 ay	-	%12.7	%9
Kuehr ve ark. (136)	Bolus FU/FA+iri notekan	%36	7 ay	12 ay	%26	%33	%77
Çalışmamızda	Bolus FU/FA+iri notekan	%14.3	9 ay	16 ay	%28.6	%50	%42.9

Biz bu çalışmada bolus 5-FU/FA'e eklenen irinotekan protokolü ile uzun infüzyon 5-FU/FA'i karşılaştırdık (tablo 13). Literatürde bu karşılaştırmayı yapan bir çalışmaya rastlamadık. Bizim çalışmamızda 17'si (%56.7) kadın, 13'ü (%43.3) erkek toplam 30 hasta değerlendirildi. Hastaların 14'ü birinci grupta (A), 16'sı ikinci grupta (B) KT aldı. A grubundaki hastalara iv bolus şeklinde 5-FU/FA ile birlikte irinotekan (5-FU 425 mg/m<sup>2</sup> 1-5gün, FA 20 mg/m<sup>2</sup> 1-5 gün, irinotekan 180 mg/m<sup>2</sup> 1.gün) 28 gün ara ile verildi. B grubundaki hastalara uzun infüzyon şeklinde 5-FU/FA (5-FU 1000 mg/m<sup>2</sup> 1-5 gün, FA 100 mg/m<sup>2</sup> 1-5 gün) 28 gün ara ile verildi. Bütün hastalara toplam 145 kür kemoterapi uygulandı. A grubunda medyan 5.50 (2-6), B grubunda medyan 6 (3-6) kür kemoterapi uygulandı.

Tedavi yararlanımı A grubunda 6 (%42.9) hastada, B grubunda 8 (%50.0) hastada elde edildi. Gruplar arasında anlamlı fark yoktu.

Objektif cevap A grubunda hastaların 2'sinde (%14.3) elde edildi. B grubunda hastaların 4'ünde (%25.0) elde edildi. Objektif cevap oranı B grubunda daha fazla idi ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Cevap oranındaki farka rağmen istatistiksel fark olmaması çalışmadaki hasta sayısının azlığına bağlı olabilir.

A grubunda 8 (%57.1), B grubunda da 8 (%50.0) hastada progresyon saptandı.

Progresyonsuz sağ kalım A grubunda medyan 9 (5-13) ay, B grubunda medyan 7 (3-11) aydı. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu.

Genel sağ kalım (OS) A grubunda medyan 16 (10-22) ay, B grubunda medyan 15 (5-25) aydı. Gruplar arasında genel sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Çalışmamızda grade1-2 bulantı-kusma her iki grupta tüm hastalarda görüldü. En sık görülen grade 3-4 yan etkiler A grubunda diyare ve nötropeni, B grubunda mukozit ve diyare idi. A grubunda 7 hastada grade 3-4 diare (%50) gözlemlendi. B grubunda 4 hastada grade 3-4 diyare (25.1) gözlemlendi. A grubunda diyare daha sıktı. A grubunda 4 hastada grade 3-4 mukozit (%28.6) gözlemlendi. B grubunda 5 hastada grade 3-4 mukozit (%31.3) gözlemlendi. Mukozit her iki grupta benzerdi. A grubunda 6 hastada grade 3-4 nötropeni (%42.9) gözlemlendi. B grubunda hiçbir hastada nötropeni gözlemlenmedi. Nötropeni literatürle uyumlu olarak irinotekanlı grupta daha sıktı.

A grubunda 3 hastada (%21.4) tedaviye 2. kürden sonra devam edilemedi. 4 hastada (%28.6) grade 4 nötropeni nedeniyle %20 doz azaltımı yapıldı. B grubunda toplam 3 hastada (%18.8) doz azaltımı yapıldı. Hiçbir hastada yan etki nedeniyle tedavi sonlandırılmadı. Her iki grupta da tedavi ilişkili ölüm görülmedi.

Tablo 13: Çalışmamızın sonuçları.

KT kolu	Cevap Oranı	PFS	OS	Grade 3-4 diyare	Grade 3-4 nötropeni	Grade 3-4 mukozit
Bolus FU/FA+irinotekan (A)	%14.3	9 ay	16 ay	%50	%42.9	%28.6
İnfüzyon FU/FA (B)	%25	7 ay	15 ay	%25	-	%31

Sonuç olarak her iki tedavi protokolü metastatik KRK'li hastalarda birinci sıra tedavide etkili bulundu. Cevap oranı infüzyon 5-FU/FA grubunda daha yüksekti ancak istatistiksel fark yoktu. Sağ kalım süreleri her iki grupta benzerdi. İki protokol de iyi tolere edildi. Tedaviye bağlı ölüm görülmedi. Nötropeni ve diyare irinotekan grubunda daha sıktı. Bu nedenle bu protokol literatürle uyumlu olarak daha toksikti. Bundan dolayı irinotekanın infüzyon 5-FU/FA protokolleri ile birlikte kullanılması tercih edilen tedavi yaklaşımı olabilir. İnfüzyonel 5-FU/FA toksisitesi düşük ve irinotekanlı bolus 5-FU/FA'ya eş değer etkinlikte ve düşük maliyetli bir rejimdir.

## SONUÇLAR

Bu çalışmada metastatik kolorektal kanserli hastalarda birinci sıra tedavide uzun infüzyon 5-FU/FA, iv puşe verilen 5-FU/FA'e eklenen irinotekan kadar etkili bulunmuştur.

Objektif cevap oranı infüzyonel 5-FU/FA kolunda daha fazla idi ancak grupların küçük olması nedeni ile analizde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Cevap oranındaki farka rağmen istatistiksel fark olmaması çalışmadaki hasta sayısının azlığına bağlı olabilir.

Bolus 5-FU/FA'e eklenen irinotekan kombinasyon kolunda cevap oranı literatüre göre nispeten düşük bulundu ve diyare daha sıktı. Bunun hasta popülasyonundaki KT öncesi performans durumunun nispeten düşük (PS 1-2) olmasına, hasta sayısının azlığına, irinotekanın verilmiş protokolüne ve dozuna bağlı olabileceği düşünüldü.

Gruplar arasında toplam sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. En sık görülen grade 3-4 yan etkiler irinotekan grubunda diyare ve nötropeni, infüzyon grubunda mukozit ve diyare idi.

İrinotekan kombinasyonunda %42.9 oranında grade 3-4 nötropeni görülürken infüzyon şeklinde verilen 5-FU/FA kombinasyonunda nötropeni saptanmamıştır.

Bolus 5-FU/FA'e eklenen irinotekan kombinasyonu infüzyon şeklinde verilen 5-FU/FA'e göre daha toksik bulundu.



Hiçbir hastada yan etki nedeniyle tedavi sonlandırılmadı. Her iki kolda da tedavi ilişkili ölüm görülmedi.

## KAYNAKLAR

- 1- DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). Epidemiology of cancer. In: Cancer Principles and Practice of Oncology. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1993: 150-81.
- 2- TC Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı. 1999.
- 3- Parkin DM, Whelan S, Ferlay J, et al. Cancer incidence in Five Continens. Vol. VII. Lyon: IARC 1997.
- 4- Chu KC, Tarone RE, Chow W, et al. Temporal patterns in colorectal cancer incidence, survival and mortality from 1950 through 1990. J Natl Cancer Inst 1994;86:997.
- 5- Garfinkel L, Mushinski M. US cancer incidence, mortality and survival:1973-1996. Stat Bull Metrop Insur Co 1999; 80:23.
- 6- Haskell CM. Colorectal Cancer Natural history, diagnosis, and staging. Cancer Treatment Ed. Haskell CM, 5<sup>th</sup> ed.,WB Saunders Company, 2001:703-714.
- 7- Devita VT, Helman JS and Rasenberg SA. (eds). In: Cancer Principles and Practice of Oncology. Philadelphia. JB Lippincott Company 2005 p:1063-1065.
- 8- Safford KL, Spebar MJ, Rosenthal D, et al. Review of Colorectal Cancer in Patients Under Age 40 Years. Am J Surg 1981; 142:767-769.
- 9- Edwards BK, Howe HL, Ries LA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1999, featuring implication of age and aging on US cancer burden. Cancer 2002;94:2766-92.
- 10- Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell 1990;61:759-67.
- 11- Potter JD. Recnciling the epidemiology, physiology, and molecular biology of colon cancer. JAMA 1992; 268:1573-7.

- 12- Rozen P, Young G, Levin B (eds). How does colorectal cancer develop? In: Colorectal Cancer in Clinical Practice. Prevention, Early Detection, and Management. UK: London, Martin Dunitz, 2002:23-37.
- 13- Jacobs LR. Fiber and colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1988;17:747.
- 14- McIntyre A, Gibson PR, Young GP, et al. Butyrate production from dietary fibre and protection against large bowel cancer in a rat model. *Gut* 1993;34:386-91.
- 15- Giovannuci E, Rimm EB, Stampfer MJ, et al. Intake of fat meat and fiber in relation to risk of colon cancer in men. *Cancer Res* 1994;54:2390.
- 16- Potter JD, Slattery ML, Bostick RM, et al. Colon cancer: A review of the epidemiology. *Epidemiol Rev* 1995;15:499.
- 17- Greenberg ER, Baron JA, Tosteson TD, et al. A clinical trial of antioxidant vitamins to prevent colorectal adenoma: Polyp Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:141.
- 18- Clark LC, Hixon LJ, Combs GFJ, et al. Plasma selenium concentration predicts the prevalence of colorectal adenomatous polyps. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993;2:41.
- 19- Van den Brant PA, Goldbohm RA, Van't Veer P, et al. A prospective cohort study on toenail selenium levels and risk of gastrointestinal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:224.
- 20- Demirkazık A, Karaoğuz H. Kanserden korunma. *Türkiye Klin Tıp Bil Derg* 1992;12:420-8.
- 21- Anti M, Armelao F, Marra G, et al. Effects of different doses of fish oil on rectal cell proliferation in patients with sporadic colonic adenomas. *Gastroenterology* 1994;107:1709.
- 22- Willet W. The search of the causes of breast and colon cancer. *Nature* 1989;338:389-94.
- 23- Potter JD, Slattery ML, Bostick RM, et al. Colon cancer: A review of the epidemiology. *Epidemiol Rev* 1993;15:499.
- 24- Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD, et al. The relationship of alcoholic beverage use to colon and rectal cancer. *Am J Epidemiol* 1988;128:1007.
- 25- Slattery ML, Schumacher MC, Smith KR, et al. Physical activity, diet, and risk of colon cancer in Utah. *Am J Epidemiol* 1988;128:989.
- 26- Slattery ML, Potter J, Caan B, et al. Energy balance and colon cancer-beyond physical activity. *Cancer Res* 1997;57:75-80.

- 27- Peipins Hill A, Sandler RS. Epidemiology of colorectal adenomas. *Epidemiol Rev* 1994;16:273.
- 28- Greenberg ER, Baron JA. Prospects for preventing colorectal cancer death. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1182.
- 29- O'Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG, et al. The national polyp study: Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. *Gastroenterology* 1990;98:371-379.
- 30- Atkin WS, Morson BC, Cuzick J, et al. Long term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med* 1992;326:658-664.
- 31- Otchy DP, Ransohoff DF, Wolff BG, et al. Metachronous colon cancer in persons who have had large adenomatous polyp. *Am J Gastroenterol* 1996;91:448-455.
- 32- John DJb, McDermont FT, Hopper JL, et al. Cancer risk in relatives of patients with common colorectal cancer. *Ann Int Med* 1993;118:785-790.
- 33- Sondergaard JO, Rasmussen MS, Videbaek H et al. Mandibular osteomas in Sporadic Colorectal Carcinoma, A Genetic Marker. *Scant J Gastroenterol* 1993;28:23-24.
- 34- Kohlmeier L, Weterings KGC, Steck S, et al. Tea and cancer prevention: An evaluation of the epidemiologic literature. *Nutrition Cancer* 1997; 27:1-13.
- 35- Jacobs LR. Relationship between dietary fiber and cancer. Metabolic, physiologic and cellular mechanisms. *Proc Soc Exp Bio Med* 1986;183:299.
- 36- Itzkowitz S. Colon carcinogenesis in inflammatory bowel disease: Applying molecular genetics to clinical practice. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:70-4.
- 37- Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61: 759.
- 38- Yu W, Murray NR, Weemes C, et al. Role of cyclooxygenase 2 in protein kinase C beta II mediated colon carcinogenesis. *J Biol Chem* 2003; 278:1167-74.
- 39- Hamilton SR, Aaltonen LA (eds). Tumours of the colon and rectum. In: *Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System-World Healty Organization of Classification of Tumours*. Lyon: IARC Press, 2000:104-19.
- 40- Chandrosoma P (ed). Colorectal malignant neoplasms. In: *Gastrointestinal Pathology*. Appleton-Large, Stamford, 1999: 339-59.
- 41- Gönen Ömür. Kolon ve ince barsak tümörleri. *Temel İç Hastalıkları* 1999; 1: 1023-33.

- 42- Dukes CE. The Classification of Cancer of the Rectum. *J Pathol* 1932; 354: 323-332.
- 43- Oliver HB, Donald EH (Eds). Handbook for Staging of Cancer from the Manual for Staging of Cancer. 4<sup>th</sup> edition. American Joint Committee on Cancer. Philadelphia JB Lippincott Company 1993;p:95-101.
- 44- American Joint Committee on Cancer. Colon and rectum. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997:83.
- 45- Wolmark N, Fisher B, Wieand HS. The prognostic value of the modifications of the Dukes' C class of colorectal cancer. *Ann Surg* 1986; 203:115.
- 46- Sacco GB, Fardelli R, Campora E, et al. Primary mucinous adenocarcinoma and signet ring cell carcinomas of colon and rectum. *Oncology* 1994; 51: 30-4.
- 47- Anthony T, George R, Rodrigues-Bigas M, et al. Primary signet ring cell carcinoma of colon and rectum. *Ann Surg Oncol* 1996; 3: 344-8.
- 48- DeCosse JJ, Ngoi SS, Jacobson JS, et al. Gender and colorectal cancer. *Eur J Cancer Prev* 1993; 2: 105.
- 49- Verdier MG, Hagman U, Steineck G, et al. Diet, body mass and colorectal cancer: A case-referent study in Stockholm. *Int J Cancer* 1990; 46: 832-8.
- 50- Oshima M, Dinchuk JE, Kargman SL, et al. Suppression of intestinal polyposis in APC delta 716 knockout mice by inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase 2 (COX-2). *Cell* 1996; 87: 803-9.
- 51- Smalley W, Ray WA, Daugherty J, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and incidence of colorectal cancer: A population-based study. *Arch Intern Med* 1999;159: 161-6.
- 52- Baron JA, Cole BF, Sandler RS, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2003; 348: 891-9.
- 53- Rigau J, Pique JM, Rubio E, et al. Effects of long-term sulindac therapy on colonic polyposis. *Ann Intern Med* 1991; 115: 952.
- 54- Allison JE, Feldman R, Tekawa IS, et al. Hemocult screening in detecting colorectal neoplasm: Sensitivity, specificity, and predictive value. Long-term follow-up in a large group practice setting. *Ann Intern Med* 1990; 112: 328-33.
- 55- Towler B, Irwing L, Glasziou P, et al. A systematic review of the effect of screening for colorectal cancer using the fecal occult blood test, Hemocult. *BMJ* 1998; 317: 559-65.

- 56- England WL, Halls JJ, Hunt VB, et al. Strategies for screening for colorectal carcinoma. *Med Decis Making* 1989; 9: 3.
- 57- Winaver SJ, Prorok P, Macrae F, et al. Surveillance and early diagnosis of colorectal cancer. *Cancer Detect Prev* 1985; 8: 373.
- 58- Bruckner HW, Pitrelli J, Merrick M, et al. Adenocarcinoma of the colon and rectum. *Cancer Medicine* e.5 2002; 103: 1472-520.
- 59- American Cancer Society Guidelines for the Early Detection of Cancer. *CA Cancer J Clin* 2003; 53; 32-3.
- 60- Smith RA, Von Eschenbach AC, Wander R, et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: Update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometriak cancers. Also: Update 2001-testing for early lung cancer detection. *CA Cancer J Clin* 2001; 51: 38-75.
- 61- Taylor ML, Anderson R. Colorectal cancer screening: Physician attitudes and practices. *WMJ* 2002; 101: 39-43.
- 62- Myers RE, Turner B, Weinberg D, et al. Complete diagnostic evaluation in colorectal cancer screening: Research design and baseline findings. *Prev Med* 2001; 33: 249-60.
- 63- US Preventive Services Task Force. Summaries for patients. Screening for colorectal cancer: Recommendations from the United States Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 137:138.
- 64- Mohiuddin M, Marks G. Adjuvant radiation therapy for colon and rectal cancer. *Semin Oncol* 1991; 18:411-20.
- 65- Tepper JE, O'Connell MJ, Petroni GR, et al. Adjuvant postoperative fluorouracil-modulated chemotherapy combined with pelvic radiation therapy for rectal cancer: Initial results of intergroup 0114. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2030-9.
- 66- Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1985; 312: 1465-72.
- 67- Douglass H, Moertel CG, Mayer R, et al. Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. *N Engl J Med* 1986; 315: 1294-5.
- 68- Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 324: 709-15.
- 69- Tveit KM, Guldvog I, Hagen S, et al. Randomized controlled trial of postoperative radiotherapy and short-term time-scheduled 5-fluorouracil against

surgery alone in the treatment of Dukes B and C rectal cancer: Norwegian Adjuvant Rectal Cancer Project Group. *Br J Surg* 1997; 84:1130-5.

70- NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990; 264: 1444-50.

71- Gastrointestinal Tumor Study Group. Radiation therapy and fluorouracil with or without semustine for the treatment of patients with surgical adjuvant adenocarcinoma of the rectum. *J Clin Oncol* 1992; 10: 549-57.

72- O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994; 331: 502-7.

73- Wiggers T, van de Velde CJH. Circumferential margin in rectal cancer: recommendations based on the Dutch Total Mesorectal Excision Study. *Eur J Cancer* 2002; 38: 973-6.

74- Crawshaw A, Hennigan T, Smedley FH, et al. Peri-operative radiotherapy for rectal cancer: the case for a selective pre-operative approach-the third way. *Colorectal Dis* 2003; 5:367-72.

75- Russell AH, Tong D, Dawson LE, et al. Adenocarcinoma of the proximal colon sites of initial dissemination and patterns of recurrence following surgery alone. *Cancer* 1984; 53: 360-7.

76- Gunderson LL, Sosin H, Levitt S, et al. Extrapelvic colon-Areas of failure in reoperation series: Implications for adjuvant therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 731-41.

77- Wong CS, Harwood AR, Cummings BJ, et al. Postoperative local abdominal irradiation for cancer of the colon above the peritoneal reflection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 2067-71.

78- Schild SE, Gunderson LL, Haddck MG, et al. The treatment of locally advanced colon cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 51-8.

79- Amos EH, Mendenhall WM. Postoperative radiotherapy for locally advanced colon cancer. *Ann Surg Oncol* 1996; 3: 431-6.

80- Willett CG, Fung CY, Kaufman DS, et al. Postoperative radiation therapy for high risk colon cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1112-7.

81- Guluserian KJ, Bland KI. Current protocols and outcomes for colonic cancer: Why do we fail? *Surg Oncol Clin North Am* 2000; 9: 731-4.

- 82- Jen J, Kim H, Piantadosi S, et al. Allelic loss of chromosome 18q and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994; 331: 213-21.
- 83- Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. Intergroup study of fluorouracil plus levamisole as adjuvant therapy for stage II/Dukes B2 colon cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2936-43.
- 84- Moertel CG. Chemotherapy for colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994; 330: 1136-42.
- 85- Wolmark N, Rockette H, Fisher B, et al. The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: Result from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-03. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1879-87.
- 86- Scheithauer W, Rosen H, Kornek GV, et al. Randomized comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *BMJ* 1993; 306: 752-5.
- 87- Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, et al. Randomized trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352: 1413-8.
- 88- Smyth JF, Hardcastle JD, Denton G, et al. Two phase III trial of tauromustine (TCNU) in advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 1995; 6: 948-9.
- 89- Allen-Mersh TG, Earlam S, Fordy C, et al. Quality of life and survival with continuous hepatic-artery floxuridine infusion for colorectal liver metastases. *Lancet* 1994;344:1255-1260.
- 90- Sobrero A, Guglielmi A, Grossi F, et al. Mechanism of action of fluoropyrimidines: relevance to the new developments in colorectal cancer chemotherapy. *Semin Oncol* 2000; 27: Suppl 10: 72-7.
- 91- Zhang ZG, Harstrick A, Rustum YM. Modulation of fluoropyrimidines: role of dose and schedule of leucovorin administration. *Semin Oncol* 1992; 19: Suppl 3: 10-5.
- 92- Thirion P, Michiels S, Pignon JP, et al. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: an updated meta-analysis. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3766-75.
- 93- Van Halteren HK, Roumen RMH, Coebergh JWW, et al. The Impact of 5-FU-Based Bolus Chemotherapy on Survival in Patients with Advanced Colorectal Cancer. *Anticancer Research* 1999;19:3447-3450.



- 94- Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A. Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history. *Br J Surg* 1990; 77: 1241-6.
- 95- Steele G, Bleday R, Mayer RJ, et al. A prospective evaluation of hepatic resection for colorectal carcinoma metastases to the liver: Gastrointestinal Tumor Study Group Protocol 6584. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1105-12.
- 96- Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A, et al. Indicators of prognosis after hepatic resection for colorectal secondaries. *Surgery* 1991; 110:13-29.
- 97- Pedersen IK, Burcharth F, Roikjaer O, et al. Resection of liver metastases from colorectal cancer. Indications and results. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 1078-82.
- 98- Harmon KE, Ryan JA, Biehl TR, et al. Benefits and safety of hepatic resection for colorectal metastases. *Am J Surg* 1999; 177: 402-4.
- 99- Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997; 15: 938-46.
- 100- Lokich JJ, Moore CL, Anderson NR. Comparison of costs for infusion versus bolus chemotherapy administration-part two: use of charges versus reimbursement for cost basis. *Cancer* 1996; 78: 300-3.
- 101- Idem. Comparison of costs for infusion versus bolus chemotherapy administration: analysis of five standard chemotherapy regimens in three common tumors. 1. Model projections for cost based on charges. *Cancer* 1996; 78: 294-9.
- 102- Köhne CH, Wils J, Lorenz M, et al. Randomized phase III study of high-dose fluorouracil given as a weekly 24-hour infusion with or without leucovorin versus bolus fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer: European Organization of Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40952. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3721-8.
- 103- Hansen RM, Ryan L, Anderson T, et al. Phase III study of bolus versus infusion fluorouracil with or without cisplatin in advanced colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 668-74.
- 104- Aranda E, Diaz-Rubio E, Cervantes A, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with weekly high-dose 48-hour continuous-infusion fluorouracil for advanced colorectal cancer: A Spanish Cooperative Group for Gastrointestinal Tumor Therapy (TTD) study. *Ann Oncol* 1998; 9: 727-31.

- 105- Meta-analysis Group In Cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 301-8.
- 106- Cunningham D. Mature result from three large controlled studies with raltitrexed (Tomudex). *Br J Cancer* 1998; 77 (Suppl 2): 15-21.
- 107- Cocconi G, Cunningham D, Van Cutsem E, et al. Open, randomized, multicenter trial of raltitrexed versus fluorouracil plus high-dose leucovorin in patients with advanced colorectal cancer. Tomudex Colorectal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2943-52.
- 108- Hoff PM, Ansari R, Batist G, et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: Results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2282-92.
- 109- Pazdur R, Douillard JY, Skillings JR, et al. Multicenter phase III study of 5-fluorouracil or UFT in combination with leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 263.
- 110- Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 905-14.
- 111- Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: A multicentre randomized trial. *Lancet* 2000; 355: 1041-7.
- 112- Bleiberg H. CPT-11 in gastrointestinal cancer. *Eur J Cancer*. 1999; 35: 371-379.
- 113- Blanke CD, Haller DG, Benson AB, et al. A phase II study of irinotecan with 5-fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated gastric adenocarcinoma. *Ann Oncol*. 2001;12: 1575-1580.
- 114- Wasserman E, Cuvier C, Lokiec F, et al. Combination of oxaliplatin plus irinotecan in patients with gastrointestinal tumors: results of independent phase I studies with pharmacokinetics. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1751-59.
- 115- Conti JA, Kemeny NE, Saltz LB, et al. Irinotecan is an active agent in untreated patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 709-15.
- 116- Waters JS, Ross PJ, Popescu RA, et al. New approaches to the treatment of gastro-intestinal cancer. *Digestion* 1997; 58: 508-19.

- 117- Ogawa M. Novel anticancer drugs in japan. *J Cancer Res Clin Oncol* 1999; 125: 134-140.
- 118- Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E, et al. Randomized trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352: 1407-12.
- 119- Rothenberg ML, Meropol NJ, Poplin EA, et al. Mortality associated with irinotecan plus bolus fluorouracil/leucovorin: summary findings of an independent panel. *J Clin Oncol* 2001; 19:3801-7.
- 120- Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. N9741: FOLFOX (oxaliplatin (oxal)/5-fluorouracil (5-FU)/leucovorin (LV) or reduced dose R-IFL (CPT-11+5-FU/LV) in advanced colorectal cancer:final efficacy data from an intergroup study. *J Clin Oncol* 2004; 22: Suppl:3621.abstract.
- 121- Hwang JJ, Eisenberg SG, Marshall JL. Improving the toxicity of irinotecan/5-FU/leucovorin: a 21-day Schedule. *Oncology (Huntingt)* 2003; 17: Suppl 8: 37-43.
- 122- Colorectal Meta-analysis Collaboration. Palliative chemotherapy for advanced or metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD001545.
- 123- Hansen R, Quebbeman E, Ausman R, et al. Continuous systemic 5-fluorouracil infusion in advanced colorectal cancer:results in 91 patients. *J Surg Oncol* 1989;40(3):177-81.
- 124- Ardalan B, Chua L, Tian E, et al. A phase II study of weekly 24-hour infusion with high-dose fluorouracil with leucovorin in colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1991;9(4):625-30.
- 125- Rougier P, Ammarguella H, Ghosn M, et al. Phase II trial of 7-day continuous 5-fluorouracil infusion in the treatment of advanced colorectal carcinoma. *Oncology* 1992;49(1):35-9.
- 126- Yang TS, Hsu KC, Chiang JM, et al. A simplified regimen of weekly high dose 5-fluorouracil and leucovorin as a 24-hour infusion in patients with advanced colorectal carcinoma. *Cancer* 1999;85:1925-30.
- 127- Rougier P, Paillot B, LaPlanche A, et al. 5-Fluorouracil (5-FU) continuous intravenous infusion compared with bolus administration.Final result of a randomised trial in metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*.1997;33(11):1789-93.

- 128- Rothenberg ML. Topoisomerase I inhibitors: Review and update. *Ann Oncol* 1997;8:837-855.
- 129- O'Leary J, Muggia FM. Camptothecins: A review of their development and schedules of administration. *Eur J Cancer* 1998;34:1500-1508.
- 130- Udo Vanhoefer, Harstrick A, Achterrath W, et al. Irinotecan in the treatment of colorectal cancer: Clinical overview. *J Clin Oncol* 2001;19:1501-1518.
- 131- Rougier P, Bugat R, Douillard JY, et al. Phase II study of irinotecan in the treatment of advanced colorectal cancer in chemotherapy-naive patients and patients pretreated with fluorouracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997;15:251-60.
- 132- Pitot HC, Wender DB, O'Connell MJ, et al. Phase II trial of irinotecan in patients with metastatic colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1997;15:2910-19.
- 133- Karaoğlu A, Yalçın Ş, Tekuzman G, et al. Weekly irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer failing 5-fluorouracil-based chemotherapy: efficacy and prognostic factors. *Tumori* 2003;89:141-5.
- 134- Saltz LB, Douillard JY, Pirota N, et al. Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin for metastatic colorectal cancer: a new survival standard. *The Oncologist* 2001;6:81-91.
- 135- Kalofonos HP, Skarlos D, Bafaloukos D, et al. A phase II study with CPT-11 plus leucovorin and bolus IV 5-fluorouracil in patients with advanced colorectal carcinoma. *Cancer Invest.* 2003;21(6):855-62.
- 136- Kuehr T, Ruff P, Rapoport BL, et al. Phase I/II study of first-line irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid Mayo Clinic schedule in patients with advanced colorectal cancer. *BMC Cancer* 2004 ;4:36.
- 137- Gil-Delgado MA, Guinet F, Castaing D, et al. Prospective phase II trial of irinotecan, 5-Fluorouracil, and leucovorin in combination as salvage therapy for advanced colorectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2001;24(1):101-5.
- 138- Vamvakas L, Kakolyris S, Kouroussis C, et al. Irinotecan (CPT-11) in combination with infusional 5-fluorouracil and leucovorin (de Gramont regimen) as first-line treatment in patients with advanced colorectal cancer: a multicenter phase II study. *Am J Clin Oncol* 2002;25(1):65-70.

- 139- Leonard P, Seymour MT, James R, et al. Phase II study of irinotecan with bolus and high dose infusional 5-FU and folinic acid (modified de Gramont) for first or second line treatment of advanced or metastatic colorectal cancer. *British Journal of Cancer* 2002;87:1216-1220.
- 140- Teufel A, Steinmann S, Siebler J, et al. Irinotecan plus folinic acid/continuous 5-fluorouracil as simplified bimonthly FOLFIRI regimen for first-line therapy of metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer* 2004;4:38.
- 141- Er Ö, Altınbaş M, Coşkun H.Ş, ve ark. Fluorourasil Bazlı Rejimlere Dirençli Metastatik Kolorektal Kanseri Hastalarda İrinotekan Kullanımı. *Kanser Gündemi* 2000; 5 (3): 59-60.
- 142- Simmonds, PC. Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: Systemic review and meta-analysis. Colorectal Cancer Collaborative Group. *BMJ* 2000; 321: 531.
- 143- De Gramont A, Bosser JF, Milan C, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer:a French intergroup study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 808.

**TC.**  
**ERCİYES ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA**

Özlem ÇOBAN YÜKSEL'e ait "Metastatik Kolorektal Kanserlerde Uzun İnfüzyon 5-Fu/Fa ile iv Bolus 5-Fu/Fa/İrinotekannın Etkinlik ve Yan Etkilerinin Gözlemlenmesi" adlı çalışma, jürimiz tarafından İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI'nda Tıpta Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih : 24/10/2005  
İmza

Başkan Prof. Dr. Mustafa ALTINTAŞ ..... İmza

Üye Prof. Dr. Ömer ÖZBAKIR ..... İmza

Üye Prof. Dr. Fahri BAYRAM ..... İmza

Üye Prof. Dr. Kadri GÜVEN..... İmza

Üye Doç. Dr. Abdurrahman OĞUZHAN..... İmza