

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

118175

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP  
FAKÜLTESİ MEDİKAL ONKOLOJİ  
POLİKLİNİĞİNE  
ADJUVAN KEMOTERAPİ İÇİN  
BAŞVURAN KOLOREKTAL KANSERLİ  
HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

TIBBİ ONKOLOJİ UZMANLIK TEZİ:  
DR.İŞİL SOMALI

118175

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

TEZ DANIŞMANI:  
DOÇ. DR. UĞUR YILMAZ

İZMİR, 2002

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Giriş . . . . .	1
Genel Bilgiler . . . . .	2
Hastalar ve Yöntemler . . . . .	18
Sonuçlar . . . . .	22
Tartışma . . . . .	34
Türkçe özet.. . . . .	38
İngilizce özet. . . . .	39
Kaynaklar . . . . .	40

## ÖNSÖZ

Tıbbi Onkoloji uzmanlık eğitimim sırasında deneyim ve bilgilerinden yararlandığım değerli öğretim üyeleri Prof.Dr.Mehmet Alakavuklar, tez danışmanım Doç.Dr.Uğur Yılmaz, Yard.Doç.Dr. İlhan Öztop ve Yard.Doç.Dr. Binnaz Demirkan'a ve Prof.Dr.Bülent Ündar, Yard.Doç.Dr. Fatih Demirkan, Yard.Doç.Dr. Hayri Özsan'a, tez hastalarımızın temel cerrahi tedavisini yerine getiren Prof.Dr. Mehmet Füzün ve çalışma arkadaşlarına, tüm uzmanlık öğrenciliğim boyunca dostluk ve yardımlarını esirgemeyen çalışma arkadaşlarıma ve aileme teşekkür ederim.

# GİRİŞ

Kolon ve rektum kanserleri, hem erkek, hem de kadınlarda en sık görülen kanserler arasında yer almaktadır. Çok erken evrelerde (evre 1 ve kısmen evre 2) cerrahi tedavi yeterli olmakla birlikte, cerrahi rezeksiyonun mümkün olduğu daha ileri evredeki hastalara adjuvan tedavilerin eklenmesi ile sağkalım ve hastalısız sağkalım sürelerinin uzaması sağlanmaktadır. Bu ek tedaviler rektum kanserinde kemoterapi +/- radyoterapi, kolonun diğer bölümleri için sadece kemoterapidir.

Kolorektal tedavisinde temel ilaç 5-fluorourasil (5-FU) olmakla birlikte, günümüzde yeni ilaçlar (CPT-11, Oxaliplatin gibi) da yavaş yavaş klinik uygulamaya girmektedir. Yeni ilaçların yanında 5-FU verilme yolu ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Özellikle metastatik hastalarda infüzyonel 5-FU tümör cevabı üzerindeki etkileri, sağkalım süresini uzatması ve bolus tedaviye göre daha az toksik olması bu uygulama şeklinin adjuvan tedavide de faydalı olacağı görüşünü ortaya çıkarmıştır. Birçok Avrupa ülkesinde infüzyonel fluorourasil şimdiden adjuvan tedavide rutin olarak uygulanmaya başlanmış olsa da bu konu ile ilgili faz III çalışmalar halen devam etmektedir.

Bu retrospektif çalışmamızda, D.E.Ü.T.F. İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı Polikliniğine adjuvan kemoterapi almak üzere başvuran kolorektal kanserli hastaların genel özellikleri, prognostik faktörleri ve aldıkları tedaviler doğrultusunda genel sağkalım ve hastalısız sağkalım sürelerini ve 1998 yılından beri adjuvan tedavide uyguladığımız infüzyonel 5-fluorourasil ve Leukovorin (LV5FU2) tedavisinin erken sonuçlarını ve toksisite profilini değerlendirmeyi amaçladık.

# GENEL BİLGİ

## KOLOREKTAL KANSERLER

### A) EPİDEMİYOLOJİ:

Kolon kanseri, sık görülen kanserlerden biridir. Tüm kanserler arasında her iki cinsiyette de 3. sırada görülmektedir(1). Erkeklerde, kadınlara göre hem proximal hem de distal kolon kanserleri daha fazladır. Ölüm oranları erkek ve kadınlarda benzerdir. Kolorektal kanserlerin prognozu, birçok kanser tipinden daha iyi olduğu için kansere bağlı ölümler içinde 4. sırada yer almaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (A.B.D.) 5 yıllık yaşam süresi %61 olarak rapor edilmiştir (2). Avrupa ve Hindistan'da ise 5 yıllık yaşam süresi %41-%42 olarak belirtilirken, Çin ve gelişmekte olan ülkelerde bu oran %32 ile %38 arasında değişmektedir. Doğu Avrupa'da ise bu oran %30'lara düşmektedir.

Kolorektal kanser insidansı gelişmiş ülkelerde, gelişmekte olan ülkelere göre daha fazladır(3). Tüm yaşam boyunca kolorektal kanser gelişme riski, gelişmiş ülkelerde erkeklerde %4,6, kadınlarda ise %3,2 oranında belirtilmektedir. Bu oran Japonya dışındaki Afrika ve Asya ülkelerinde daha düşüktür. Kolorektal kanser insidansı, Japonya ve Doğu Avrupa ülkelerinde ani bir yükseliş göstermektedir(4). Kolorektal kanser insidansındaki bu coğrafi farklılıklar, genetik olarak belirlenmiş olan bir temelin farklı diyet ve çevresel etkilenmelere maruz kalması şeklinde yorumlanabilir.

### B) ETYOPATOGENEZ:

Kolorektal kanser etyolojisinin temelinde, kolon mukozasındaki epitelyal hücrelerinde genetik değişim sürecinin gelişmesi yatmaktadır(5). Etiyolojide çeşitli faktörler rol oynamaktadır:

#### 1) PREKANSERÖZ HASTALIKLAR:

- a) Non-neoplazik polipler
- b) Neoplazik polipler: Tübüler adenom, tübülovillöz adenomlar, villöz adenomlar olarak sınıflandırılmaktadır.
- c) İltihabi barsak hastalıkları: (Ülseratif kolit, Crohn hastalığı)

## **2) DİYET:**

Kırmızı et ve yağ oranından zengin beslenmenin, antioksidan, antimutajen, antineoplastik vitamin ve eser elementlerden yoksun, lifsel komponenti olmayan beslenme alışkanlığının kolorektal kanser patogeneğinde önemli rolü vardır. Ülkeler arasındaki kolorektal kanser sıklığının değişkenliği, beslenme, yaşam tarzı ve çevresel faktörlerin farklılığını yansıtmaktadır. Yukarıda sayılan tüm faktörler, barsak epiteli ile direkt temasta olan intralüminal mikrofloranın ve içeriğinin değişmesine, epitel hücre membranlarında yağ asit oranlarının yükselmesine, lipid peroksidasyon radikallerinin artmasına neden olur(6). Diyet ile alınan kalsiyumun da kolon mukozasında proliferasyonu azaltıcı etkisinin olduğunu gösteren çalışmalar vardır(7). Alkol kullanımının ve şişmanlığın da kolorektal kanser riskini arttırdığı belirtilmektedir.

## **3) GENETİK:**

Kolorektal kanserdeki genetik köken %5-20 oranında belirtilmektedir. Herediter kolorektal kanserler, polipozis ve nonpolipozis olarak iki grupta incelenmektedir(7).

### **a) Herediter polipoz kolorektal kanser (HPCC):**

Çoğunlukla otozomal dominant geçişlidir. Familial adenomatoz polipozis (FAP), Gardner sendromu, Peutz-Jeghers sendromu, Turcot sendromu ve juvenil polipozis sendromlarını içermektedir. Bu sendromlarda bulunan polipler, adenomatöz ve hamartomatöz olarak ayrılmaktadır. FAP, Gardner ve Turcot sendromlarındaki polipler adenomatöz, Peutz-Jeghers ve juvenil polipoziste ise hamartomatöz tiptedir. Bu sendromlardan gelişen kanserler sporadik vakalara göre daha genç yaşta ortaya çıkmaktadır(1,6,7).

### **b) Herediter nonpolipozis sendromu (HNPCC):**

Kolon dışı kanserlerle birlikteliğine göre Lynch-1 ve Lynch-2 sendromu olarak ikiye ayrılmaktadır. Lynch-1 sendromu, otozomal dominant geçişlidir ve genç yaşlarda görülür. Bu sendromdaki kanserlerin %70'i proksimal kolonda yerleşmektedir, senkron ya da metakron kanserler görülebilir. Lynch-2 de ise bu özelliklerle birlikte ekstrakolonik kanserlerin görülmesinde artmıştır. Bu kanserler,

endometrium, over, üreteropelvik karsinomlar, mide, pankreas, safra kesesi kanserleri, deri, yumuşak doku kanserleridir(6). HNPCC tanısı için "Amsterdam kriterleri "olarak bilinen "International Collaborative Group on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Carcinoma" bazı esaslar belirtilmiştir(7):

- 1) Ailede biri yakın olmak üzere iki ya da üç bireyde histolojik olarak gösterilmiş kolorektal karsinom vakası bulunmalıdır.
- 2) Kolorektal karsinomlar en az iki jenerasyonda ortaya çıkmalıdır.
- 3) Kolorektal kanserlerde biri ya da ikisi 50 yaşın altında tanı almış olmalıdır.

### **C) PATOLOJİ:**

Kolorektal kanserlerin %90'ı adenokarsinomdur(8). Adenokarsinomların da %20'si iyi diferansiye, %60'ı orta derecede diferansiye, %15–20'si de az diferansiye adenokarsinom olarak ayrılmaktadır(6). Kolorektal kanserlerin yaklaşık %10'nunu ise müsinöz kanserler oluşturmaktadır. Skuamöz ve adenoskuamöz kanserler ise nadir olarak bildirilmektedir(9). Tüm kolon kanserlerinin 2/3'ü rektum, rektosigmoid ve sigmoid kolonda lokalize'dir; 1/3'ü ise kolonun diğer bölgelerine yerleşmektedir(8). Sol kolon kanserleri annuler olmaya eğilimlidir ve tıkanma bulguları ile ortaya çıkabilir. Bunun yanında sağ kolon kanserleri ise sıklıkla polipoid yapıdadır ve klinik bulguları siliktir(10).

### **D) KLİNİK BULGULAR**

Dışkılama alışkanlığında değişiklik en sık bulgudur. Konstipasyon, diare veya konstipasyon-diare şeklinde değişiklikler görülür. Tümör, distal kolonda yerleşmiş ise barsak alışkanlığındaki değişiklik daha belirgindir. 45 yaş üzerindeki hastalarda iki haftadan daha uzun süren dışkılama alışkanlığındaki değişiklikler mutlaka araştırılmalıdır. İkinci sıklıkta ise kanama şikayetleri görülmektedir. Rektal kanamaların en sık nedeni hemoroidler olmakla birlikte, bu tip kanamalar açık renklidir ve defekasyonun öncesinde veya sonrasında görülür. Altta yatan tümöre bağlı kanamalar ise, genellikle koyu renkli ve dışkı ile karışık olarak görülmektedir. Kanama erken bir bulgu olmakla birlikte çoğu zaman hemoroid kanaması olarak düşünülerek tanıda gecikilmektedir. Diğer klinik bulgular ise kilo kaybı , karın ağrısı ,tenezm, sık dışkılama, dışkı çapında değişiklik, obstrüksiyon veya perforasyon bulguları, anemi şeklinde sıralanabilir(6). Hastaların %5'inde primer tümör sessiz kalabilir ve hastalar, metastaz bulguları ile tanı alırlar.

## V-EVRELEME:

Mevcut tümörün evrelemesi, hastalığın prognozu açısından önemli bir faktördür. Günümüze kadar birçok sınıflama yapılmışsa da 1997'de "The American Joint Committee on Cancer (AJCC)" tarafından TNM sınıflamasının son şekli oluşturulmuştur. Bu sınıflandırmada yaşam süresi açısından iki önemli prediktör faktör ele alınmaktadır. Bunlardan biri tutulan lenf nodu sayısı, diğeri ise tümörün barsak duvarına penetrasyon derinliğidir (11). AJCC sınıflaması Tablo 1'de gösterilmiştir. Günümüzde rutin olarak bu sınıflamanın kullanılması önerilmektedir.

**Tablo 1:** Kolorektal tümörlerde TNM sınıflaması

<i>T</i>	<i>Primer tümör</i>
TX	Yayılım derinliğinin belirlenemediği tümör
T0	Klinik olarak tümör yok, karsinoma insitu
Tis	Karsinoma insitu. Tümör glandüler bazal membran içinde veya lamina propia içinde yer almış
T1	Klinik olarak selim oluşum veya tümör submukozayı geçmemiş
T2	Muskularis propria tutulumu var fakat tümör duvar dışına çıkmamış
T3	Tüm barsak katlarını tutarak dışa çıkmış, perikolik yağ dokusu tutulmuş, periton boşluğuna veya organlara yayılım yok.
T4	Periton boşluğuna veya organlara yayılım var.
<i>N</i>	<i>Bölgesel lenf bezi tutulması</i>
Nx	Lenf bezi tutulumu değerlendirilmemiş
N0	Lenf bezi tutulumu yok
N1	Perikolik veya perirektal lenf bezlerinden 4 ün altında tutulum var
N2	Perikolik veya perirektal lenf bezlerinde 4 ve üzerindeki sayıda tutulum var
N3	Aynı isimli ana damar yatağı boyunca yer alan lenf bezlerinde tutulum



**M Uzak metastaz**

Mx	Değerlendirilmemiş
M0	Bilinen uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Evre 0 :	Tis, N0, M0
Evre 1 :	T1-2, N0, M0
Evre 2 :	T3-4, N0, M0
Evre 3 :	Herhangi T, N1-2, M0
Evre 4 :	Herhangi T, Herhangi N, M1

---

**E) PROGNOZ:**

Evrelere göre 5 yıllık yaşam süresi şöyledir:

Evre 0:	%90
Evre1:	%75
Evre 2:	%70-85
Evre 3:	%55-70
Evre 4:	%25

Kötü prognostik faktörler ise İleri evre, serozal penetrasyon, ileri yaş, yüksek tümör derecesi, operasyon öncesinde yüksek CEA düzeyi, dörtten fazla lenf nodu tutulumu, ilk bulgu olarak tıkanma veya perforasyon ile başvurma olarak tanımlanmıştır.

Rektal kanserlerde tümör timidilat sentetaz salınımı, azalmış yaşam süresi ile ilişkili bulunmuştur ve 5-FU'e karşı direnç ile ilişkilidir.

Deleted in Colorectal Carcinoma (DCC), 18. kromozomun kısa kolunda yerleşmiş supresör bir gendir ve hücre adezyonundan sorumludur. Kaybı, olumsuz bir faktördür. DNA aneuploidisi, tümörün müsin üretmesi(12,13), kötü prognostik faktörler olarak sayılabilir.

## **F) TEDAVİ**

### **1) Cerrahi:**

Kolon ve rektum kanserlerinin primer tedavisi cerrahidir ve hastaların %50'sinde kür sağlanabilmektedir. Cerrahide temel ilke, tümörlü kısım ile birlikte, proksimal ve distal normal barsak bölümünü, vasküler, lenfatik akım ve lenf bezlerini içeren barsak mezosuyla birlikte çıkarmaktır. Radikal ve palyatif cerrahi olmak üzere 2 cerrahi şekli vardır. Radikal cerrahi; tümörün sağlam barsak kısmı ve mezosu ile birlikte genişçe çıkarılmasıdır. Palyatif cerrahi ise , sınırlı rezeksiyon, by-pass veya kalıcı stoma uygulamasıdır (1,6,7).

Tümörün lokalizasyonuna göre de cerrahi farklılık göstermektedir.

1) Sağ hemikolektomi; çekum, çıkan kolon, sağ fleksura ve transvers kolonun sağ yarısındaki tümörler için uygulanmaktadır.

2) Sol hemikolektomi; transvers kolonun sol yarısı, sol fleksura, inen kolon ve proksimal sigmoid kolondaki tümörler için uygulanmaktadır.

3) Transvers kolektomi; transvers kolonun orta kesiminde yerleşen tümörler için uygulanır.

4) Sigmoid kolon ve proksimal rektum tümörlerinde ise, inen kolon, sigmoid kolon ve proksimal rektum rezeke edilir.

5) Rektum kanserlerinin cerrahisi ise daha farklıdır. Üç farklı yöntem uygulanabilmektedir. "Low anterior rezeksiyon" (LAR), "abdominopelvik rezeksiyon" (APR) ve "koloanal anastomoz ile birlikte total proktektomi ". Rektal kanser hastaları için yaşam kalitesi açısından en önemli nokta sifinkterin korunmasıdır. Rektumun üst ve orta bölümündeki tümörlerde LAR uygun tedavidir. Rektumun alt kesiminde yerleşen fakat levatör ve sifinkteri içermeyen tümörlerde total proktektomi ve koloanal anastomoz yapılabilir, preoperatif kemoradyoterapinin uygulanması, bu tip cerrahinin yapılmasını kolaylaştırabilir(14). Bununla birlikte levatör ve sifinkteri içeren tümörlerde ise APR en uygun tedavidir ve bu cerrahi tipinde kalıcı kolostomi mevcuttur (1).

### **2) Radyoterapi:**

Kolorektal kanserlerde, primer tedavi cerrahi olmasına rağmen, tek başına cerrahi ile elde edilen sonuçların yüz güldürücü olmaması, adjuvan tedavilerin uygulanmasını gündeme getirmiştir. Peritoneal boşlukta yer alan kolonda gelişen

kanserler, lokal nükslerden çok batin içinde yayılmaya eğilimlidir ve lokal nüks olursa morbidite azdır. Peritoneal boşluğun altında yer alan rektumda ise, lokal nüks gelişme eğilimi vardır ve bu bölgenin kanlanma özelliği nedeniyle lokal nükslerden süratle uzak metastazlar gelişir ve sağkalım etkilenir. Bu nedenle kolon kanserinde radyoterapinin yeri olmamakla birlikte rektum kanserlerinin tedavisinde önemli yer tutmaktadır (1).

### **Rektum kanserinde radyoterapi:**

Rektum kanserlerinde, cerrahi tedavi sonrası lokal nüks oranları yüksektir. Bu oran invazyon derinliği ve lenf nodu tutulumuna göre değişmektedir. Lokal nüks oranları;

T1-2 N0 M0 da %10 dan azdır. T1N1M0- T3N0M0 da %15-35, T3-4N1-2M0 da ise %45-%65 oranında bildirilmektedir (15).

Lokal nüks oranlarının yüksek olması nedeniyle cerrahi tedaviye ek olarak preoperatif veya postoperatif dönemde radyoterapi (RT) uygulanmaktadır.

#### **a) Preoperatif Radyoterapi:**

Preoperatif dönemde uygulanan RT'nin faydaları şöyle sıralanabilir: Cerrahi sırasında oluşacak tümör hücre ekilmesinin önlenmesi, oksijenlenmenin daha iyi olması nedeniyle radyo-duyarlılığın artması, tümör hacminin küçültülmesi ile rezektabilitenin artması, ince barsak komplikasyonlarının postoperatif radyoterapiye oranla daha az olması ve abdominoperineal rezeksiyon operasyonu yerine sifinkter koruyucu bir cerrahi girişime olanak sağlamasıdır(16,17).

#### **b) Postoperatif Radyoterapi:**

Postoperatif radyoterapinin avantajları, patolojik evrenin bilinmesi, cerrahi sırasında tümör yatağına konulan kliplerin yardımı ile tümör yatağının belirlenmesi ve böylece "boost" dozunun sınırlı bir alana verilmesinin sağlanmasıdır. Dezavantajları ise, hipoksik bir ortamın yaratılması, RT alanı içine ince barsak segmentlerinin girmesi, APR uygulanan hastalarda perineal skarın saha içine dahil edilmesi gerekliliği nedeniyle sahanın büyük tutulmasıdır (6).

Preoperatif ve postoperatif radyoterapinin karşılaştırıldığı çalışmalar az sayıdadır. Bir çalışmada ; T3 veya N1-N2 hastalar randomize edilerek preoperatif veya postoperatif radyoterapi verilmiştir. Preoperatif dönemde radyoterapi alan

hastalarda lokal nüks oranı postoperatif döneme göre oldukça azalmıştır (%13 vs %22) , fakat 5 yıllık sağkalımda önemli bir fark saptanmamıştır(18). Bunun dışında her iki tedavi şeklini, kontrol grubu olarak sadece cerrahi uygulanmış hastaların olduğu kol seçildiğinde, radyoterapinin lokal kontrol ve sağkalım avantajı sağladığını gösteren çalışmalar vardır(19-23). Radyoterapinin konkomitant olarak 5-FU ile birlikte uygulanması ile postoperatif radyoterapi alan hastalarda genel sağ kalımda ve lokal kontrol açısından daha iyi sonuçların elde edildiği çalışmalar vardır(24,25). Özellikle 5-FU infüzyonel uygulandığında bolus uygulamaya göre hastalısız ve genel sağ kalımda daha iyi sonuçların elde edildiği görülmüştür (26).

### **3) Kemoterapi :**

Adjuvan tedavinin amacı, metastatik hastalık gelişmesini azaltmak ve kanserden ölümlerin azalmasını sağlamaya çalışmaktır. Rektum ve kolon kanserlerinin adjuvan tedavileri farklılık göstermektedir. Rektal kanserde radyoterapinin önemli bir yeri varken, kolon kanserinde genellikle uygulanmaz.

Son 30 yıldır kolon kanserlerinin adjuvan tedavisinde birçok kemoterapi (KT) ve immunoterapi çalışmaları yapılmıştır (27,28). 1970'li yıllarda metastatik kolorektal kanserlerde fluorourasil etkinliği gösterildikten sonra bu ajan tek başına veya kombine şekilde çalışmalarda kullanılmaya başlanmıştır. Kolon ve rektum kanserinin tedavisinde 5-FU her zaman temel ilaç olarak kullanılmıştır. 1988 yılında yapılan bir meta analizde, 4700 hasta incelenmiş ve 5-FU taşıyan rejimlerle sadece operasyon uygulanan hastaların sonuçları karşılaştırılmıştır. 5 yıllık yaşam süresi, sadece operasyon uygulanan hastalarda %2,3 iken 5-FU'li tedavilerde ise %5,7 olarak saptanmıştır(28). Levamizol, antihelmentik bir ajan olarak kullanılmaktadır, fakat adjuvan ve ileri evre kolon kanserli hastalarda yapılan küçük çalışmalarda her iki grupta faydalı etkilerinin olduğu gösterilmesi üzerine, 5-FU ile kombinasyonu ve tek başına olan etkileri karşılaştırılmaya başlanmıştır. Bu çalışmalardan birinde, evre 2 ve 3 hastalar 3 kola ayrılarak tedavi edilmiştir. Bir kola bir yıl süre ile 5-FU + levamizol, diğer kola ise bir yıl süreyle sadece levamizol verilmiş, üçüncü kol ise tedavi almamıştır. 5-FU + levamizol alan kolda hastalısız sağ kalım artmıştır ve evre 3 hastalarda az ama önemli bir yaşam süresi artışı sağlamıştır. Levamizol tek başına kullanıldığında, evre 3 hastalarda yaşam süresi üzerinde önemli bir katkısı olmamıştır. Evre 2 hastalarda ise 5-FU + levamizolün

yaşam süresinde bir düzelme sağlamadığı saptanmıştır(29). INT 0035 adlı başka bir çalışmada ise, benzer hasta kollarını içermektedir fakat hasta sayıları daha fazladır. Tek başına levamizolun, evre 3 hastalarda başarılı etkisi saptanmamıştır. 5-FU + levamizol alanlarda ise, 7 yıllık izlem süresi içinde yaşam süresi oranlarının anlamlı derecede arttığı görülmüştür. Bu süre içinde evre 3 hastalarda yaşam süresi yüzdesi 5-FU'li kolda %60 iken sadece cerrahi uygulanan kolda %46 olarak saptanmıştır (30). Bu çalışmada evre 3 hastalarda anlamlı sonuçlar elde edilirken evre 2 hastalarda ise başarılı sonuçlar elde edilememiştir(31). Yapılan çalışmalarda 5-FU + levamizol tedavisinin genellikle iyi tolere edildiği görülmüştür. Bu tedavi myelosupresyon yapabilmektedir fakat ileri derecelerde olmamaktadır. Ayrıca nörotoksisite, artralji ve transaminazlarda orta derecede yükseklik görülebilmektedir. Çalışmalar sonucunda levamizolün tek başına minimal bir etkisinin olduğu, kolon kanserindeki etkisinin 5-fluorourasilin immunmodülasyon ve biomodülasyonunu sağlayarak olduğu belirtilmiştir.

Hayvan çalışmalarında lökoverinin 5-FU'in aktivitesini arttırdığı saptandıktan sonra, 5-FU'in modülasyonu amacıyla lökoverin içeren tedavi rejimleri çalışılmaya başlanmıştır. Yapılan faz 3 çalışmalarda 5-FU + lökoverin içeren rejimler ya tek başına cerrahi kol ile veya değişik KT rejimleri ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmalarda 5-FU + lökoverin alan kolda hastaliksız sağ kalım ve yaşam süresi üzerinde önemli düzelmeler görülmüştür. Bu çalışmalar kısaca şu şekildedir: "North Central Cancer Therapy Group (NCCTG)" çalışmasında, aylık sikluslar halinde 5-FU 425 mg/m<sup>2</sup> lökoverin 20 mg/m<sup>2</sup> 5 gün süreyle verilmiştir (Mayo rejimi) (32). "The International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT)" çalışmasında 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> ve lökoverin 200 mg/m<sup>2</sup> 5 gün süreyle verilmiş, "National Surgical Adjuvant Bowel Project (NSABP) CO-3" çalışmasında 5-FU ve lökoverin ile metilCCNU, 5-FU ve vincristin ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada tedavi süresi 48 haftadır, diğer çalışmalarda ise KT genellikle 6 ay sürmüştür. Bu çalışmaların toplu sonuçları tablo 2'de gösterilmiştir (33,34,35). Devam eden çalışmalarda 5-FU/lökoverin ile 5-FU/levamizol kombinasyonlarının etkinlikleri karşılaştırılmıştır ve hangisinin daha iyi seçenek olduğu sorusuna cevap aranmıştır. Bunlardan en kapsamlısı INT 0089 çalışmasıdır ve bu çalışmaya 3759 hasta alınmıştır. Bu çalışmada hastalar 4 kola ayrılmıştır: 1) 5-FU/levamizol, 2) 5-FU/ düşük doz lökoverin, 3) 5-FU/ yüksek doz lökoverin, 4) 5-FU/düşük doz lökoverin+levamizol şeklindedir. Bu çalışmanın 5

yıllık izlem sonuçlarında, 5-FU/Düşük doz lökoverin+levamizol kolunda hastaliksız sağkalım ve tüm yaşam süresi açısından 5-FU/levamizol koluna göre belirgin anlamlı fayda sağlanmıştır. Bunun yanında 5-FU/düşük doz lökoverin+levamizol kolu 5-FU/düşük doz lökoverin ile karşılaştırıldığında levamizolün eklenmesinin ek bir kazanç sağlamadığı gözlenmiştir. Düşük ve yüksek doz lökoverin kullanılan kollarda 5 yıllık hastaliksız sağ kalım ve yaşam süresi oranları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (36,37). 5-FU/lökoverin ile tedavi süresi 6 ay iken, 5-FU/levamizol tedavisinin bir yıl devam etmesi 5-FU/lökoverin tedavisini tercih edilmesini sağlamıştır. Toksisite açısından kollar arasında önemli farklar vardır. Düşük doz lökoverin içeren kolda stomatit diğer kollara göre daha fazla görülmüştür. Grade 3 diare ise 5-FU/yüksek doz lökoverinli kolda diğerlerine göre daha fazla görülmüştür. Başka bir çalışmada ise, 5FU/lökoverin tedavisinin 5FU/levamizol tedavisine göre daha etkin olduğu gösterilmiştir (38).

Klinik çalışmalarda, hem adjuvan tedavide hem de metastatik hastalıkta 5-FU'in değişik uygulama şekilleri gündeme gelmiştir. Bunlardan biri oral uygulamadır. Bir çalışmada, fluorine pyrimidin ftarafur, dihidropirimidin dehidrogenaz inhibitör uracil ve lökoverin (UFT) rejimi oral uygulanmıştır ve Mayo rejimi ile karşılaştırılmıştır. UFT tedavisinin Mayo rejimine benzer olarak cevap ve yaşam süresini uzattığı görülmüş ve toksisitesinde daha iyi tolere edildiği saptanmıştır(39). Bunun dışında fluorouracilin infüzyonel uygulamaları da kullanılmaya başlanmıştır. Hem oral hem de devamlı infüzyon tedavilerinde fluorouracil düzeylerinde sürekli düşük miktarlarda plazma seviyesi elde edilmektedir.

Fluorouracil temel ilaç olmakla birlikte kolorektal kanserinin tedavisinde yeni ajanlarda araştırılmaya ve kullanılmaya başlanmıştır. Bunlarda biri metastatik kolon kanserinde etkinliği saptanan Oxaliplatindir. Bir çalışmada kombine kullanıldığında fluorouracilin etkinliğini arttırdığı gösterilmiştir (40). Diğer ilaç ise Irinotekandır (CPT11). Bir çalışmada 5-FU+lökoverin+CPT11 ile 5-FU+lökoverin ve tek başına CPT11 in ileri evre kolon kanserindeki etkisi araştırılmıştır. Üçlü kombinasyonda %50, 5-FU+lökoverin kolunda %18 ve CPT11 ile %20 oranında cevap elde edilmiştir (41). İleri evrede elde edilen sonuçlar eşliğinde bu ilacın adjuvan tedavideki yeri ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Günümüzde 5-FU içeren rejimlerlerin temel olduğu yeni kombinasyonlarla çalışmalar devam etmektedir. Tablo 3 de yeni çalışmalar toplu olarak verilmiştir(1).

**Tablo 2:** 5-FU + Lökoverin ile yapılan adjuvan çalışmalar

<b>Tedavi rejimi</b>	<b>Hasta sayısı</b>	<b>3 yıl DFS (%)</b>	<b>3 yıl sağkalım (%)</b>	<b>Çalışma grupları</b>
<i>Cerrahi+5-FU/LV</i>	239	74	81	Francini 36
<i>Tek cerrahi</i>		60	64	
<i>Cerrahi+5-FU/LV</i>	309	77	75	NCCTG 33
<i>Tek cerrahi</i>		64	71	
<i>Cerrahi+5-FU/LV</i>	1081	73	84	NSABP 34
<i>Cerrahi+MOF</i>		64	77	
<i>Cerrahi+5-FU/LV</i>	1526	71	83	MPACT 35
<i>Tek cerrahi</i>		62	78	

*5-FU/LV; fluorouracil ve lökoverin, MOF; metilCCNU, vincristin, 5-FU; DFS: Hastaliksız sağkalım*

**Tablo 3: Yeni tamamlanan veya devam etmekte olan çalışmalar**

<b>Çalışma</b>	<b>Hasta sayısı</b>	<b>Devam durumu</b>	<b>Evre</b>	<b>Çalışma düzeni</b>
NSABP CO-6	1500	Tamam-lanmış	2,3	IV 5-FU/LV 6 hafta süreyle haftalık tedavi, her 8 haftada bir 3 kür Veya oral UFT ve LV g1-28 ; her 5 haftada bir 5kür ile karşılaştırma
GW-157-001	1800	Tamamlanmış	3	MOAB 17-1A+5-FU ve LV ile 5-FU+LV+Levamisol karşılaştırılıyor
CALGB-9581	2100	Devam ediyor	2	MOAB 17-1A her 28 günde bir 4 kür ile MOAB 17-1A veya MOAB 17-1A 28 günde bir 4 kür+ randomizasyon sonrasındaki 3. ve 6. ayda kontrol veya sadece randomizasyon sonrasında 3. ve 6. ayda kontrol gruplarının karşılaştırılması
CALGB-89803	1260	Devam ediyor	3	5-FU/LV 6 hafta süreyle haftalık tedavi her 8 haftada bir 4 kür ile irinotekan, 5-FU/LV 4hafta süreyle her 6 haftada bir 5 kür
NSABP C-07	2472	Devam ediyor	2,3	5-FU/LV 6 hafta süreyle haftalık tedavi her 8 haftada bir 3 kür ile 5FU/LV ve oxaliptatin her kürün g1,15,29. günleri
EFC3313	1500	Devam ediyor	2,3	5FU/LV g1+2 her 2 haftada bir 12 kür (De Gramont) veya 5FU/LV ve oxaliptatin g1 her 2 haftada bir
V307	1794	Devam ediyor	3	5FU/LV Alman şeması (haftalık) veya De Gramont şeması ile CPT-11+ Alman şeması veya CPT-11+ De Gramont

*CALGB; Cancer ve Leukemia GroupB, NSABP; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, UFT; uracil, 5-FU, ve tegafur MOAB; monoclonal antibody LV; leucovorin*



#### 4) İnfüzyonel 5-FU uygulamaları:

Kolorektal kanser tedavisinde 5-FU yaygın olarak kullanılmaktadır. Fakat cevap oranları tek başına kullanıldığında düşük bulunmuştur. Bu nedenle son 15 yıldır lökoverin, levamizol ve methotreksat ile birlikte biomodülasyonunun sağlandığı çalışmalar yapılmış ve bu rejimlerde cevap oranları daha çok artmıştır (42). Biomodülasyonunun yanında etkinliğinin artması açısından ilacın uygulama yolları ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Bu uygulamalardan biri infüzyonel tedavilerdir.

Fluorourasil, timidilat sentetazı inhibe ederek deoksiüridilik asitin timidilik asite dönüşümünü önleyen bir antimetabolittir. Böylece DNA sentezini etkiler. Hücre siklusunda S faz spesifik olmasına rağmen diğer fazlarda da dozla ilişkili olarak etkili olabilir. Fluorourasil yüksek kan düzeylerinde G1-S fazında, düşük kan düzeylerinde ise G2-M fazında sitotoksik etki göstermektedir (43). Hem bolus hemde infüzyonel uygulamanın beraber uygulandığı rejimler, bu dual etkiyle daha etkili olabilmektedir. 5-FU'in yarılanma ömrü 8-14 dakika kadar kısadır (44). Uzamış infüzyon tedavisiyle daha fazla miktarda tümör hücresinin 5-FU ile temas etmesi sağlanmaktadır (45,46). Bolus uygulamada 5-FU RNA sentezini inhibe ederken, devamlı infüzyon uygulamasında timidilat sentetazın inhibisyonu meydana gelmektedir ve daha sitotoksik bir etki oluşabilmektedir (47). İnfüzyonel uygulamada 5-FU in dağılımı bolus uygulamaya göre daha fazladır ve myelosupresyondan stomatit ve hand-food sendromuna kadar değişik toksisiteler sınırlı derecelerde olabilmektedir. Bu toksisite profilindeki değişkenlik bolus infüzyon sonrasındaki kemik iliğindeki 5-FU konsantrasyonunun infüzyonel uygulamalara göre daha yüksek olmasıdır (48). Bunun dışında devamlı infüzyon tedavisi ile 5-FU daha yüksek dozlarda uygulanabilmektedir (49). İleri evre hastalarda yapılan çalışmalarda, infüzyonel 5-FU tedavilerinde cevap oranları %30-40 olarak rapor edilmiştir(50).

Bir meta-analizde, ileri evre hastalarda infüzyonel ve bolus tedavi rejimlerinin karşılaştırıldığı 7 çalışma incelenmiştir. Tümör cevabı bolus grubunda %14, infüzyonel grupta ise %22 olarak saptanmıştır. Yaşam süreleri ise bolus tedavide 11,3 ay, infüzyonel grupta ise 12,1 ay olarak bulunmuştur. Toksisite açısından ise, grade 3-4 hemotolojik toksisite bolus alan hastaların %31 inde, infüzyonel tedavide ise %4 oranında görülmüştür. "Hand-food" sendromu bolus

tedavide %13, infüzyonel tedavi grubunda %34 oranında görülmüştür. İshal, bulantı, kusma ve mukozit sıklığı açısından bir fark saptanmamıştır. Bu meta-analiz sonucunda 5-FU in infüzyonel uygulanımı bolus tedaviye göre tümör cevabı ve yaşam süresi açısından daha üstün cevaba sahiptir (42).

*In vitro* çalışmalarda fluorouracilin bolus ve infüzyon şeklinde uygulandığında sinerjizm gösterdiği saptanmıştır (51). Bu verilerin ışığında hem bolus hem de infüzyonel tedavinin aynı anda uygulandığı rejimler geliştirilmiştir. Bunlardan birisi 200 mg/m<sup>2</sup> lökoverin 2 saatte infüzyon, takibinde 400 mg/m<sup>2</sup> bolus 5-FU ve sonrasında 600 mg/m<sup>2</sup> 5-FU 22 saatte infüzyon şeklinde planlanmıştır. (LV5FU2 –De Gramont) ileri evre kolorektal kanser hastalarında Mayo rejimi ile bu rejim karşılaştırılmıştır. Tümör cevabı Mayo tedavisinde %14,4, LV5-FU2 rejiminde ise %32,6 olarak saptanmıştır. Ortalama yaşam süresi 62 haftaya karşın Mayo rejiminde 56,8 hafta olarak saptanmıştır. Grade 3-4 toksisite Mayo tedavisinde %23,9 oranında saptanırken, LV5FU2 rejiminde %11,1 olarak bulunmuştur (52).

Bolus uygulamaya göre toksisite ve etkinlikte belirgin avantajlarına rağmen infüzyonel tedavide bazı yan etkiler bolus uygulamaya göre daha belirgin olarak görülmektedir. Ciddi yan etkilerinden birisi 5-fluorourasilin endotel hasarı yapmasına bağlıdır. Endotel hasarı endotelin-1 salınımına bağlanmaktadır (53). Bu hasar trombojenik etki ile fluorourasilin kardiyak yan etkilerinden sorumludur (54,55). Retrospektif bir çalışmada hastaların %1,6'sında klinik kardiyotoksositeye rastlanmıştır (55). Infüzyonel tedavide kardiyotoksosite bolus uygulamaya göre daha belirgindir (56). Periferik yolla verildiğinde endotel hasarına bağlı damar değişiklikleri infüzyonel tedavinin santral yolla verilmesi esasını oluşturur. Infüzyonel tedaviler periferik yolla verildiğinde damarlarda belirgin renk değişikliği sıklıkla gözlenebilmektedir.

İleri evre hastalarda infüzyonel tedaviler ile elde edilen sonuçlar doğrultusunda adjuvan tedavi çalışmaları yapılmaya başlanmıştır. Bu çalışmalardan biri olan PETACC-2 çalışmasında kolorektal kanserin adjuvan tedavisinde bolus ve infüzyonel tedaviler karşılaştırılmaktadır, araştırma halen sürmektedir(57).

## 5- Metastatik Hastalıkta Tedavi:

Kolon ve rektum hastalarının ilk tanıda yaklaşık olarak %30'u ileri evre hastalık aşamasındadır. Rezeksiyon uygulanan ve adjuvan tedavileri yapılan hastaların ise %40 kadarında hastalıklarının seyri sırasında metastaz gelişebilmektedir(58,59). Karaciğer veya akciğerde soliter metastaz varlığında öncelikli olarak cerrahi rezeksiyon düşünülebilir. Karaciğer metastazlı hastalarda cerrahi rezeksiyon ile 5 yıllık sağ kalım oranı %20-40'lara ulaşmaktadır (60,61). Bu girişimin mortalitesi günümüzde %5'in altındadır. Rezeksiyona uygun olmayan hastalarda ise uygun durumlarda lokal ablativ tedaviler uygulanabilir. Bunlardan biri kriyocerrahidir ve bu tedavi ile uzun süreli tümör kontrolü sağlanabilmektedir (62). Sınırlı akciğer metastazlarında da cerrahi rezeksiyon uygun vakarda yapılabilmektedir. Karaciğer rezeksiyonlarından sonra tedaviye eklenen sistemik kemoterapinin faydası tam net değildir. Bir çalışmada hepatik arterial floxuridine, sistemik fluorouracil ve lökoverin ile tek başına sistemik fluorouracil karşılaştırılmıştır(63). Kombine tedavide 2 yıllık hastaliksız sağkalım ve yaşam süresi %86 iken tek fluorouracilde %72 olarak saptanmıştır. ECOG ve SWOG çalışmalarında 109 hasta randomize edilmiştir; çalışma kolları operasyon sonrasında tedavisiz izlem ile intraarteriyel FUDR ve sistemik 5-FU'in kombine verildiği tedavi koludur. Bu çalışmanın tedavi kolundaki hastalarda hepatik rekürrens oranı ve rekürrens zamanı önemli oranda azalmıştır. Kombine sistemik tedaviler ile sistemik ve intraarteriyel kemoterapilerin etkinliğinin saptanması açısından daha fazla çalışmanın gerektiği düşünülmektedir.

Evre 4 hastalarda ve rekürrenslerde kemoterapi palyasyon sağlamak amacıyla verilmektedir ve temel ilaç fluorouracildir. Lökoverin veya methotreksat ile modüle edildiğinde cevap oranları ve yaşam süresi üzerine olumlu etkileri saptanmıştır (64-68). İnterferon ile uygulandığında ise toksik etkilerinin arttığı fakat klinik olarak ise faydalı sonuçların elde edilmediği saptanmıştır (69,70). Yine yukarıda anlatıldığı gibi devamlı infüzyon ile verilen 5-FU in cevap oranlarını arttırdığı ve yaşam süresi üzerine orta derecede etki ettiği görülmüştür (71,72). Bu uygulamalar ile fluorouracil yüksek dozlarda verilebilmektedir. Araştırmalarının devam ettiği bir uygulama ise kronomodülasyondur. Bu uygulama, ilaçların sirkadien ritme göre kronofarmakolojik bir yaklaşımla vermektir (73). Böylece dokuya göre DNA sentezinin aktif olduğu dönemlerde en yüksek doz yoğunluğu

sağlanması amaçlanmaktadır. Özellikle oksaliptatin, 5-FU ve lökoverin bu çalışmalarda kullanılan ajanlardır.

İleri evre kolorektal kanser tedavisinde kullanılmaya başlanan yeni ilaçlarda geliştirilmiştir. Bu ilaçlar 4 grupta toplanabilir.

- A) Topoizomeraz 1 inhibitörleri
- B) Timidilat sentetaz inhibitörleri
- C) Oral 5-FU analogları
- D) Oksaliptatin

#### **A) Topoizomeraz 1 inhibitörleri:**

Kolon tümörlerinde topoizomeraz 1 enziminin normal kolon mukozasına oranla 14-16 kez daha yüksek düzeyde bulunduğu gösterilmiştir. Bu enzim, DNA replikasyonu sırasında zincir gevşemesi sağlayan, böylece transkripsiyon ve DNA onarımına olanak sağlayan bir enzimdir. Yapılan çalışmalarda KT ye duyarlı hastalarda %18-31 objektif yanıt, yaklaşık 7-9 ay medyan yaşam süresi gözlenmiştir (74). KT'ye dirençli hastalarda ise ortalama %15-22 yanıt, 6-8 aylık yaşam süresi saptanmıştır. CPT-11 , kolorektal kanser KT sinde ikinci basamak tedavide etkili olduğu gösterilen ilk ajandır (75). En önemli yan etkisi akut ve geç ishaldir. Birinci basamak tedavide kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

#### **B) Timidilat sentetaz inhibitörleri:**

Bu grupta Raltitrexed (Tomudex) direkt ve spesifik olarak timidilat sentetaz inhibisyonu yapmaktadır. Faz 2 çalışmalarda önerilen dozu 3 mg/m<sup>2</sup> intravenöz olarak 3 haftada bir uygulanmasıdır (76). Bu doz ve uygulama şekli ile %26 objektif yanıt alınmıştır. En önemli yan etkileri asteni, diyare, lökopeni, bulantı, kusma ve karaciğer transaminazlarında yükselme yapmasıdır. Standart Mayo rejimi ile karşılaştırılmalı çalışmalarda bu rejime eşit aktivitede olduğu gösterilmiştir(77).

#### **C) Oral 5-FU analogları:**

- a) UFT (Uracil+Tegafur)
- b) Capecitabine (Xledo)
- c) S-1

Bu gruptaki ilaçlar oral olarak kullanılan prodruglardır. UFT içinde bulunan Uracil, Tegafur'un dihidroprimidin dehidrogenaz enzimi tarafından parçalanmasını inhibe etmekte, böylece Tegafur'dan ortaya çıkan 5-FU in yarı ömrünü uzatmaktadır. Önerilen doz oral lökoverin ile birlikte 300 mg/m<sup>2</sup>/gün oral, 28 gün süreyledir (78). Yan etkileri diare, mukozit, bulantı ve kusmadır. 5-FU'in sistemik devamlı infüzyon rejimlerine alternatif olacağı düşünülmektedir.

Capecitabine (Xeloda) de bir prodrugtur, 3 basamaklı bir reaksiyondan sonra aktive olur (156) Tümör dokusunda aktifleşir. Faz 2 çalışmalarda %24 yanıt bildirilmiştir (79).

S-1, "oral Tegafur + CDHP (5-chloro-2,4-dihidroksipirimidin; potent dihidropirimidin dehidrogenaz inhibitörü) + Oxonic asit" içermektedir (79). Özellikle Japonya'da araştırmaları devam etmektedir.

#### **D) Oksaliplatin:**

Oksaliplatin, 3. jenerasyon bir platin kompleksidir. Daha önce tedavi görmemiş hastalarda %24, 5-FU rezistan hastalarda %10 yanıt alınmıştır (79). 5-FU ile oksaliplatin arasında sinerjizm gösterilmiştir. Doz kısıtlayıcı yan etkisi, nöropeni ve periferik nöropatidir. Özellikle, kronomodülasyon rejimlerinde 5-FU ve folinik asit ile birlikte %60'lara varan yanıt elde edilmiştir (80).

## HASTALAR VE YÖNTEM

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalına Ekim 1993-Ağustos 2001 tarihleri arasında adjuvan tedavi almak için başvuran, evre 2 ve 3 hastalar ile tanı anında rezektabl metastazı olup çıkarılan kolorektal karsinomlu hastalar incelendi. Hastalar ile ilgili verilere, hastane ve bölüm dosyalarının retrospektif olarak incelenmesiyle ulaşıldı. Uzun süredir kontrole gelmeyen hastaların bilgilerine evlerine telefon edilerek ulaşıldı ve genel sağkalım verileri Ekim 2001 tarihi itibarıyla güncelleştirildi.

### Tedavi

Hastaların 6 farklı KT rejimi aldığı saptandı (Tablo 4). Bu tedavi rejimleri de, bolus (Mayo, 5-FU+levamizol, haftalık 5-FU ve 5-fluorouraci+lökoverin+levamizol) ve infüzyonel 5-FU temelli tedaviler (LV5FU2, LV5FU2+CPT-11) olmak üzere iki ana grupta toplandı.

İnfüzyonel tedavi alan hastalara kalıcı santral damar yolu sağlamak amacıyla subklavien kalıcı kateter (Hickman veya Groshong tipi) takıldı. Sürekli infüzyon kemoterapisi, taşınabilir elastomerli infüzyörler yardımı ile uygulandı. Kateter takılamayan hastalar ve diğer rejimleri alan hastalara ise tedavi periferik damar yolundan uygulandı. Kemoterapiler, kemoterapi merkezimizde veya İç Hastalıkları ve Onkoloji Hastanesi servislerinde uygulandı.

**Tablo 4: Uygulanan kemoterapi rejimleri**

<b>Tedavi Şekli</b>	<b>Uygulama Şekilleri</b>
Mayo Rejimi	5-FU 450 mg/m <sup>2</sup> g1-5, folinik asit 20 mg/m <sup>2</sup> g1-5 28 günde bir
5-FU+Levamizol	5-FU 450 mg/m <sup>2</sup> g1 48 hafta süreyle haftada bir, Levamizol 4X40 mg/gün PO haftada 3 gün 2 haftada bir 1 yıl süreyle
5-FU+Levamizol+Folinik asit	5-FU 450 mg/m <sup>2</sup> g1 48 hafta süreyle haftada bir, Levamizol 4X40 mg/gün PO haftada 3 gün 2 haftada bir 1 yıl süreyle, folinik asit 20 mg/m <sup>2</sup> g1-5
Haftalık 5-FU	5-FU 450 mg/m <sup>2</sup> g1 48 hafta süreyle haftada bir
LV5FU2 (De Gramont)	5 FU 400 mg/m <sup>2</sup> IV bolus g1-2, 5-FU 600 mg/m <sup>2</sup> IV 22 h g1-2, Folinik asit 200 mg/m <sup>2</sup> 2 h IV g1-2
LV5FU2+CPT-11	5 FU 400 mg/m <sup>2</sup> IV bolus g1-2, 5-FU 600 mg/m <sup>2</sup> IV 22 h g1-2, Folinik asit 200 mg/m <sup>2</sup> 2 h IV g1-2+ Campto 180 mg/m <sup>2</sup>

### **Toksisite**

Toksisite, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine uygun olarak 4 derece üzerinden değerlendirildi ve derecelendirildi. Grade 3-4 toksisiteyi olan hastalarda hastaların genel durumları göz önüne alınarak doz azaltımına gidildi.

### **İzlem**

KT sonrasında hastalar 3 aylık aralarla değerlendirildi. İzlemede fizik muayene temel alınmakla birlikte, hastalara biyokimyasal ve hematolojik testler ile karsinoembriyjenik antijen de (CEA) bakıldı. Gerek duyulan hastalar için

görüntüleme yöntemlerine başvuruldu. Relaps saptanan hastalar uygun tedavi şekilleri dahilinde tedavi edildi .

### **İstatistik**

Elde edilen tüm veriler Excell 2000 for Windows programına kaydedildi ve istatistiksel veriler için SPSS 10.0 for Windows programından yararlanıldı. Sağ kalım analizleri için Kaplan Meier testi uygulandı ve karşılaştırmalar için log rank analizi yapıldı. Sağkalım analizleri için başlangıç olarak hastaların operasyon tarihleri alındı. İstatistiksel anlamlılık için p değerinin 0,05 den küçük olması gözetildi.





## SONUÇLAR

Ekim1993 ile Ağustos 2001 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Onkoloji Bilim Dalı'na adjuvan kemoterapi almak için başvuran kolorektal kanser tanısı almış 130 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların 74'ü (%56,9) erkek, 56'sı (%43,1) kadındı. Yaş ortalaması 56,39 (56,3±11,55) idi.Beraberinde başka önemli hastalığı (komorbidite) olan 33 (%25,4) hasta saptandı

Hastaların tümör lokalizasyonları tablo 5'de gösterilmiştir.

**Tablo 5: Tümör lokalizasyonu**

Tm Yeri	Rektum	İnen kolon	Transvers kolon	Çıkan kolon
Sayı (%)	38 (%29,2)	54(%41,5)	17(13,1)	21(%16,2)

Tümör diferansiyasyonu olarak, az diferansiye 10 (%7,7), orta diferansiye 81 (%62,3), iyi diferansiye 16 (%12,3 ) ve diferasyon derecesi saptanamayan 16 (%12,3) hastamız vardı.

İncelemeye alınan hastalar operasyon sonrasında evre2 ve 3 hastalar ile tanı sırasında çıkarılabilecek durumda metastazı olup, opere olan ve adjuvan kemoterapi alan hastalardı. Hastaların evrelere göre dağılımı tablo 6'da verilmiştir.

**Tablo 6: T,N ve TNM durumuna göre hasta dağılımı**

T	Sayı (%)	N	Sayı (%)	TNM	Sayı(%)
T1	7 (%5,4)	N0	56 (%43,1)	Evre 2	54 (%41,5)
T2	69 (%53,1)	N1	32 (%24,6)	Evre 3	59 (%45,4)
T3	37 (%28,5)	N2	29 (%22,3)	Evre 4	5 (%3,8)
Tx	17 (%13,1)	Nx	6 (%4,6)	Evre x	4 (%3,1)

İncelemeye alınan 130 hastanın 4'ü kemoterapi almamıştır. Kemoterapi alan hastaların aldıkları kemoterapi rejimleri, bolus ve infüzyonel 5-FU temelli

olmak üzere iki ana grupta toplanmıştır. LV5FU2 ve LV5FU2+CPT-11 protokolü infüzyonel tedavi, diğer rejimler ise bolus tedavi olarak sınıflandırılmıştır. Bu duruma göre hastaların kemoterapi protokollerine göre dağılımı tablo 7’de belirtilmiştir.

Kemoterapiler 48 hastaya (%36,9) kalıcı katater yoluyla, 78 (%63,1) hastaya ise periferik damar yoluyla verilmiştir. Rektum kanserli hastaların 13’ü (%10) preoperatif , 17’si (%13,1) ise postoperatif dönemde radyoterapi almıştır.

**Tablo 7: KT rejimlerine göre hasta sayıları**

KT rejimi	Sayı (%)
<b>BOLUS REJİM</b>	<b>52 (%40)</b>
Mayo Rejimi	25 (%19,2)
5-FU+Levamizol	16 (%12,3)
5-FU+Lev+Folinik asit	7 (%5,4)
Haftalık 5-FU	4 (%3,1)
<b>İNFÜZYONEL REJİM</b>	<b>74 (%56,9)</b>
LV5FU2	70 (%53,8)
LV5FU2+CPT-11	4 (%3,1)
<b>KT almayan</b>	<b>4 (%3,1)</b>

### Sağkalım Analizleri

Genel özellikleri bakımından hastaların sağkalım süreleri arasında anlamlı bir farklılık yoktur.(Tablo 8 ve şekil 1,2,3)

**Tablo 8: Genel Özelliklere göre sağkalım**

Genel Özellikler	1 yıl	2 yıl	3 yıl	4 yıl	5 yıl
Erkek	%93,87	%78,7	%76,51	%75,44	%75,44
Kadın	%97,92	%81,06	%81,06	%75,27	%75,27
Komorbid hastalık var	%89,94	%72,14	%64,93	%64,93	%64,93
Komorbid hastalık yok	%97,53	%83,59	%83,59	%79,79	%79,79
<b>Genel Sağkalım</b>	<b>%95,65</b>	<b>%79,71</b>	<b>%78,04</b>	<b>%75,35</b>	<b>%75,35</b>

Tümör yerleşimine göre hastaların sağkalım oranları arasında anlamlı bir farklılık yoktu ( $p=0,47$ ) (Tablo 9 ve şekil 4)

**Tablo 9:** Tümör lokalizasyonuna göre sağkalım

Tm lokalizasyonu	1 yıl	2 yıl	3 yıl	4 yıl	5 yıl
Rektum	%94,66	%81,14	%81,14	%67,62	%67,62
İnen kolon	%97,83	%84,74	%78,05	%78,05	%78,05
Transvers kolon	%93,33	%65,99	%65,99	%65,99	%65,99
Çıkan kolon	%100	%93,75	%85,23	%85,23	%85,23

Tümör diferansiyasyonu açısından sağkalım oranları arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p=0,85$ ). (Tablo 10 ve şekil 5)

**Tablo 10:** Tümör diferansiyasyonuna göre sağkalım

Tm diferansiyasyonu	1 yıl	2 yıl	3 yıl	4 yıl	5 yıl
Az	%91,21	%85,71	%85,71		
Orta	%92,74	%81,68	%75,83	%75,83	%75,83
İyi	%100	%91,67	%81,48	%81,48	
Bilinmeyen	%100	%85,71	%80,67	%73,34	%73,34

T evresine göre sağkalım oranları arasında sadece T3 ve T4 evresindeki hastalar arasında anlamlı farklılık vardı ( $p=0,03$ ). (Tablo 11 ve şekil 6)

**Tablo 11:** Tümör evresine göre sağkalım

Tm evresi	1 yıl	2 yıl	3 yıl	4 yıl	5 yıl
T2	%85,70	%85,70	%85,70	%85,70	%85,70
T3*	%98,21	%84,96	%84,96	%84,96	%84,96
T4*	%93,87	%66,32	%60,29	%60,29	%60,29
TX	%93,37	%86,25	%86,35	%86,35	%57,44

\*istatistiksel olarak anlamlı  $p=0,03$

Lenf nodu tutulumuna göre sağkalım süreleri arasında N0 ve N2 hastalar arasında anlamlı bir fark vardı ( $p=0,004$ ). (Tablo 12 ve şekil 7)

**Tablo 12: N evresine göre sağkalım durumu**

N Evresi	1 yıl	2 yıl	3 yıl	4 yıl	5 yıl
N0*	%96,09	%90,57	%90,57	%90,57	%90,57
N1	%96,77	%79,81	%72,56	%72,56	%62,19
N2*	%91,78	%56,18	%56,18		

\* istatikselsel olarak anlamlı  $p=0,004$

TNM evresine göre sağkalım durumu tablo 13 ve şekil 8'te verilmiştir. Evre 4 hasta sayısının az olması ve izlem süresinin yetersizliği nedeniyle bu evredeki hastaların sağkalım süreleri saptanmamıştır.

**Tablo 13: TNM evresine göre sağkalım**

TNM evresi	1 yıl	2 yıl	3 yıl	4 yıl	5 yıl
Evre 2*	%96,1	%90,6	%90,6	%90,6	%90,6
Evre 3*	%94,3	%68,2	%64,6	%58,1	%58,1

\* $p=0,04$

Hastaların aldıkları kemoterapi rejimlerine göre sağkalım oranları arasında istatikselsel olarak anlamlı bir fark olmamakla birlikte 5-FU in bolus uygulandığı rejimleri alan hastalarda bu oran hafif derecede daha iyi bulundu (Tablo 14 ve şekil 9)

**Tablo 14: KT rejimlerine göre sağkalım**

KT rejimi	1 yıl	2 yıl	3 yıl	4 yıl	5 yıl
Bolus ted	%98,04	%83,29	%81,10	%78,20	%78,20
İnfüzyonel ted	%93,35	%79,61	%72,98	%72,98	

Genel olarak değerlendirildiğinde hastaliksız sağkalım oranları şöyledi; 1 yıllık hastaliksız sağkalım %88,73, 2 yıllık %69,37, 3 ve 4 yıllık %62,58 ve 5 yıllık ise %54,69 olarak saptanmıştır (Şekil 10). KT rejimlerine göre ise yine bolus rejimleri alan grupta hastaliksız sağkalım oranları hafif derecede daha iyi bulundu, fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,05$ ) Tablo 15 da elde edilen sonuçlar verilmiştir.

**Tablo 15: KT rejimlerine göre hastaliksız sağkalım**

KT rejimi	1 yıl	2 yıl	3 yıl	4 yıl	5 yıl
Bolus ted	%89,53	%78,20	%70,60	%70,60	%61,70
İnfüzyonel ted	%86,18	%58,78	%52,90	%52,90	

İzlem sırasında 34 (%26,2) hastada relaps gelişti. Relaps yerleri tablo 16 de verilmiştir.

**Tablo 16: Relaps yerleri**

Relaps yeri	Sayı (%)
Karaciğer	20 (%15,4)
Akciğer	6 (%4,6)
Lenf nodu	1 (%0,8)
Diğer	17 (%13,1)

Relaps sonrası; 1 yıllık %70,22, 2 yıllık %34,33, 3 ve 4 yıllık yaşam süresi ise %22,89 olarak saptanmıştır. 5 yıllık yaşam süresine ulaşılmamıştır. (Şekil 11)

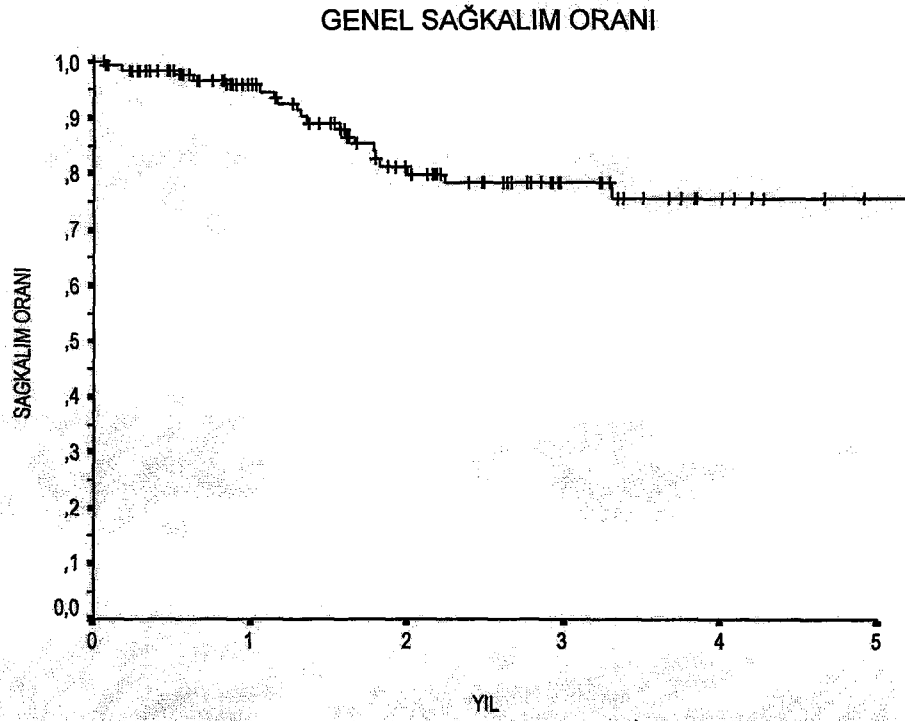
Kemoterapi sırasında gelişen toksisiteler ise; infüzyonel tedavi alan 1 hastada tedavi sırasında myokard infarktüsü gelişti ve bu nedenle infüzyonel 5-FU tedavisi değiştirildi. Yine infüzyonel 5-FU alan 2 hastada pulmoner emboli gelişmiş ve hastalar kaybedilmiştir. Her iki tedavi sırasında 8 (%6,2) hastada doz azaltılmıştır. Grade 3-4 hemotolojik toksisite bolus rejimi alan 10 (%7,6) hastada, infüzyonel rejim alan 1 (%0,8) hastada görüldü. Mukozit grade 2 düzeyinde görüldü fakat bolus alan 8 (%6,2) hastada görülürken, infüzyonel tedavi alanlarda görülmedi ( $p=0,001$ ) Bulantı-kusma açısından grade 2 toksisite, bolus

grubunda 9, infüzyonel grupta ise 4 hastada saptandı, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,01). Grade 3-4 toksisiteler tablo 17 de verilmiştir.

**Tablo 17: KT ye bağlı toksisite**

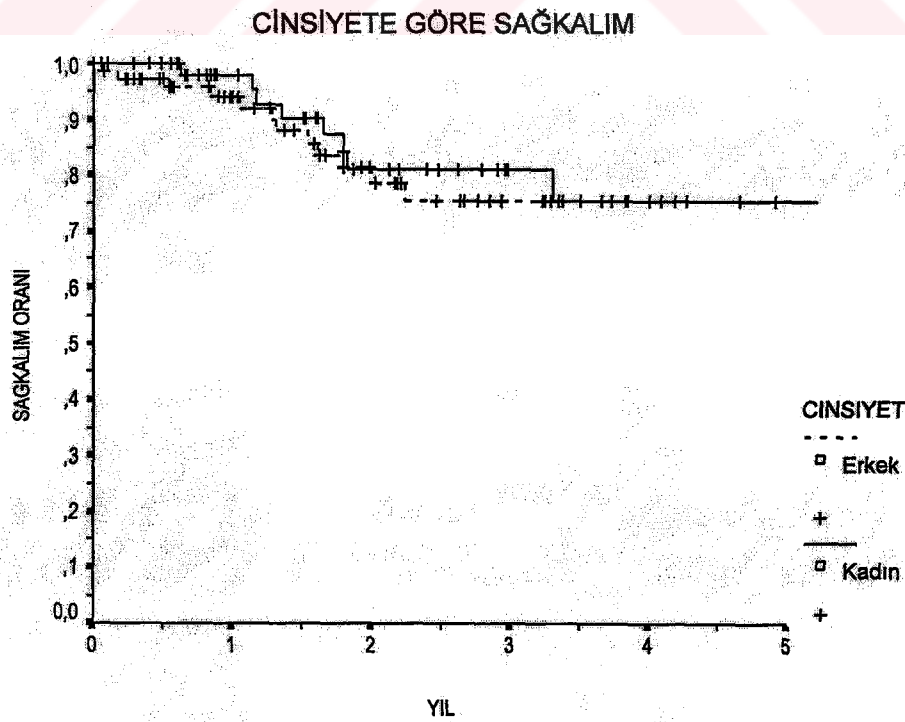
<b>Toksisite</b>	<b>Grade</b>	<b>Bolus</b>	<b>İnfüzyonel</b>
<b>Hemoglobin</b>	Grade 3	3 (%2,3)	
<b>Lökosit</b>	Grade 3	2 (%1,5)	-
<b>Granülosit</b>	Grade 3	3 (%2,3)	-
	Grade 4	2 (%1,5)	1 (%0,8)
<b>KCFT</b>	Grade 3	1 (%0,8)	1 (%0,8)
<b>Diare*</b>	Grade 3	6 (%4,6)	1 (%0,8)

*\*istatistiksel olarak anlamlı (p=0,009)*

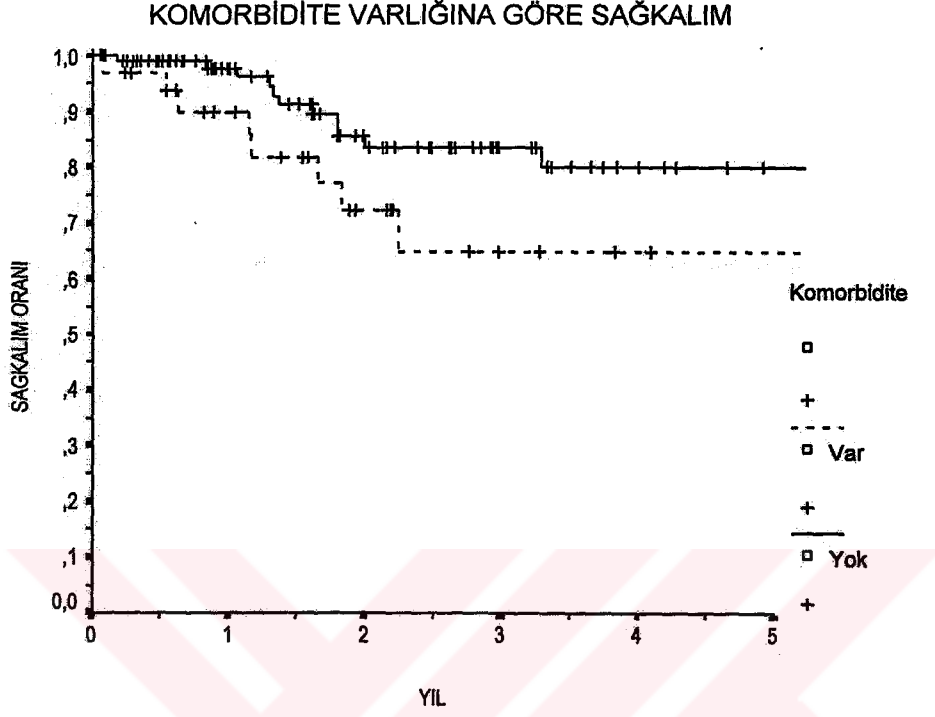


**Şekil 1: Genel Sağkalım**

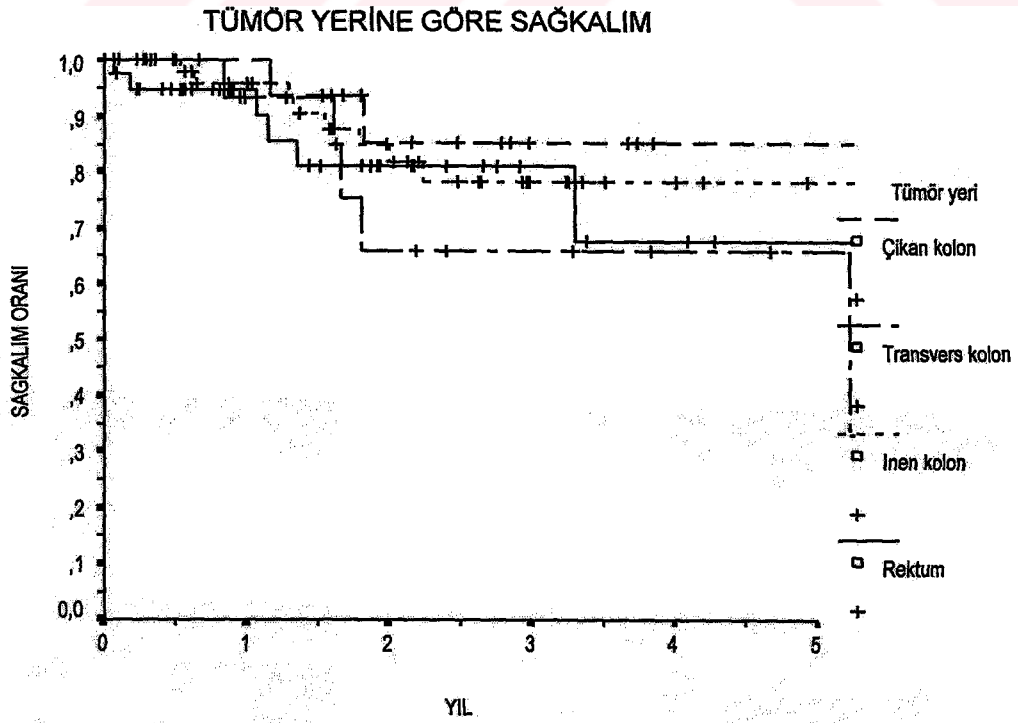
**Şekil 2: Cinsiyete göre sağkalım**



Şekil 3: Komorbid hastalık durumuna göre sağkalım

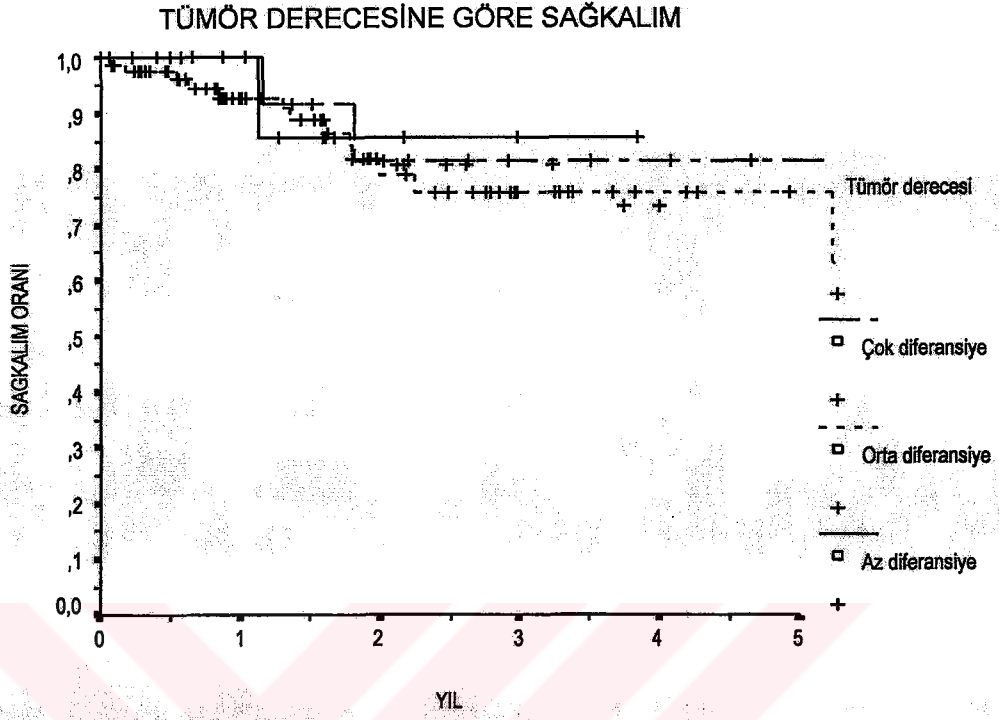


Şekil 4: Tümör yerine göre sağkalım

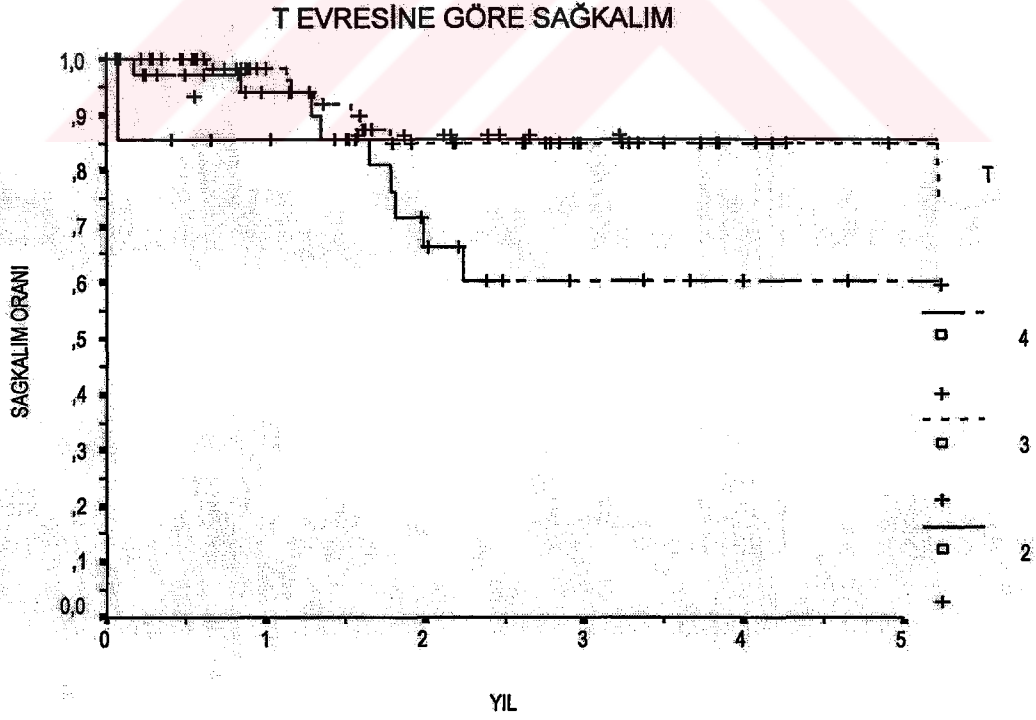




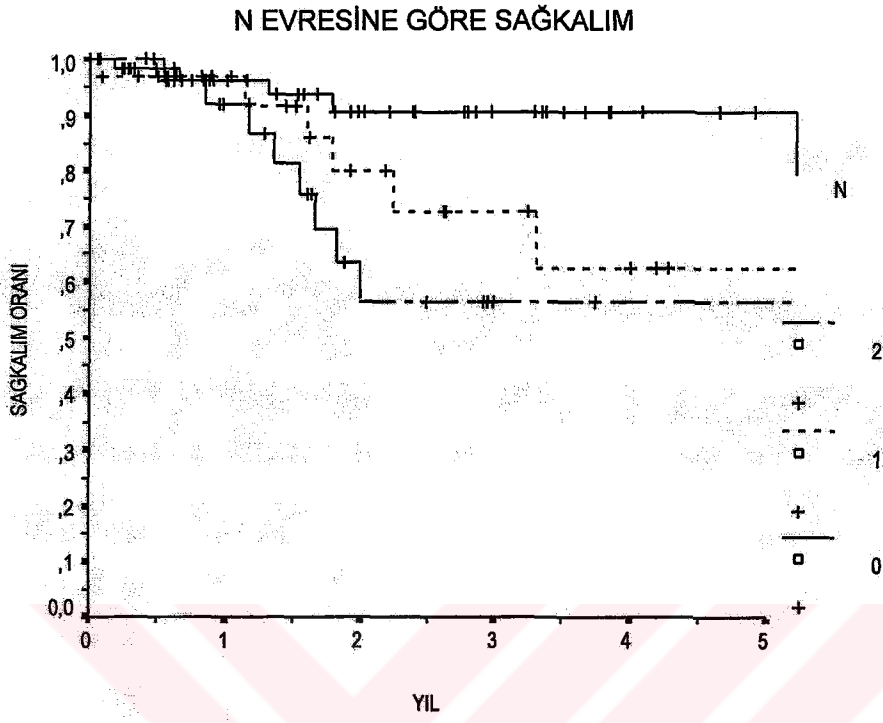
Şekil 5: Tümör derecesine göre sağkalım



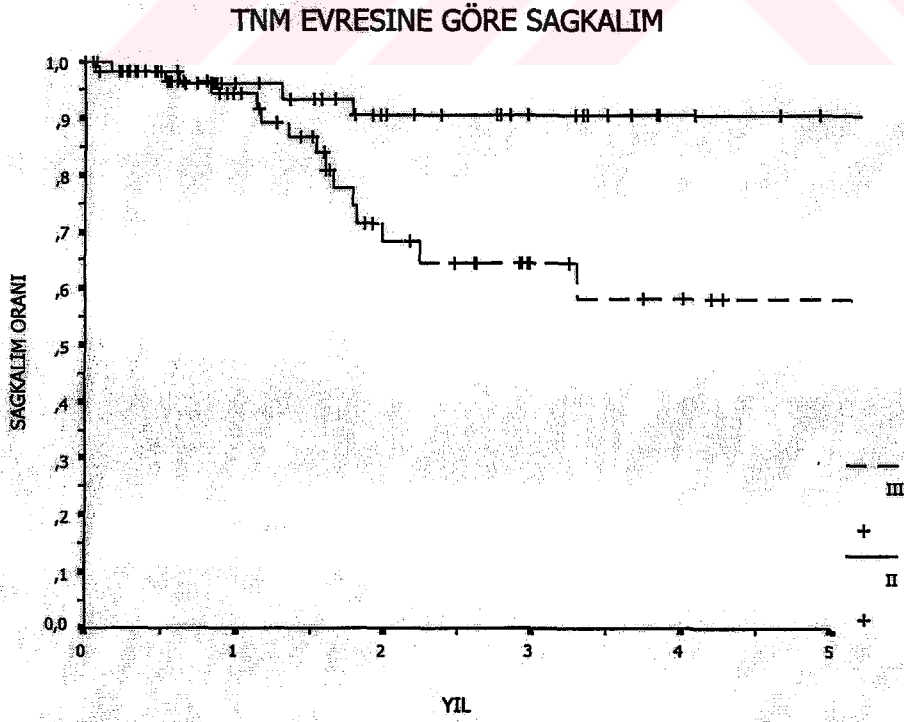
Şekil 6: Tümör evresine göre sağkalım



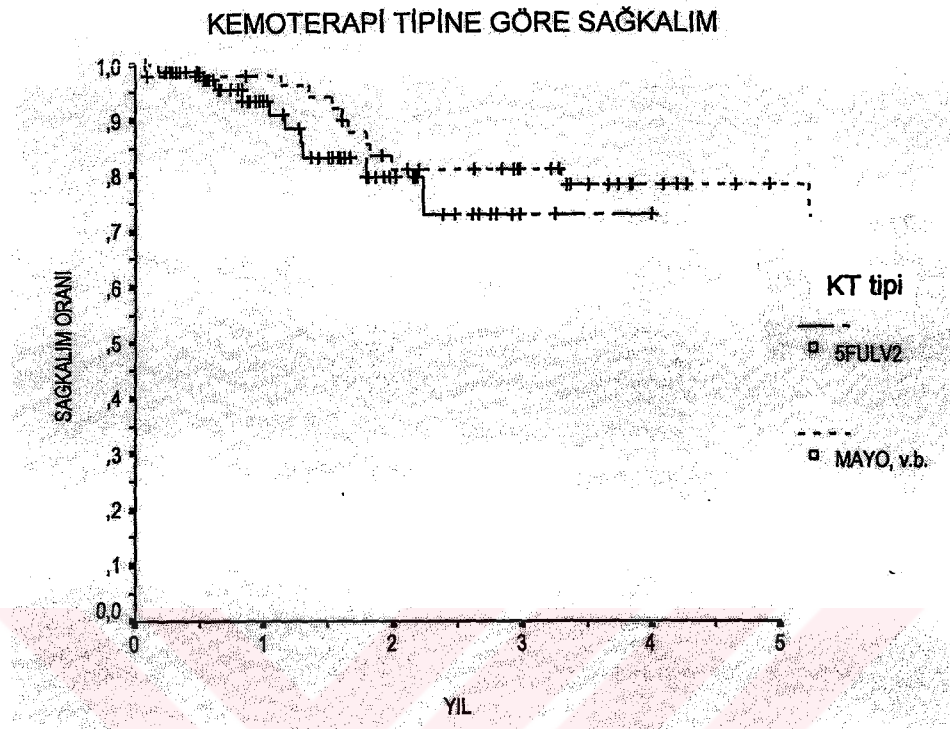
Şekil 7: Lenf nodu durumuna göre sağkalım



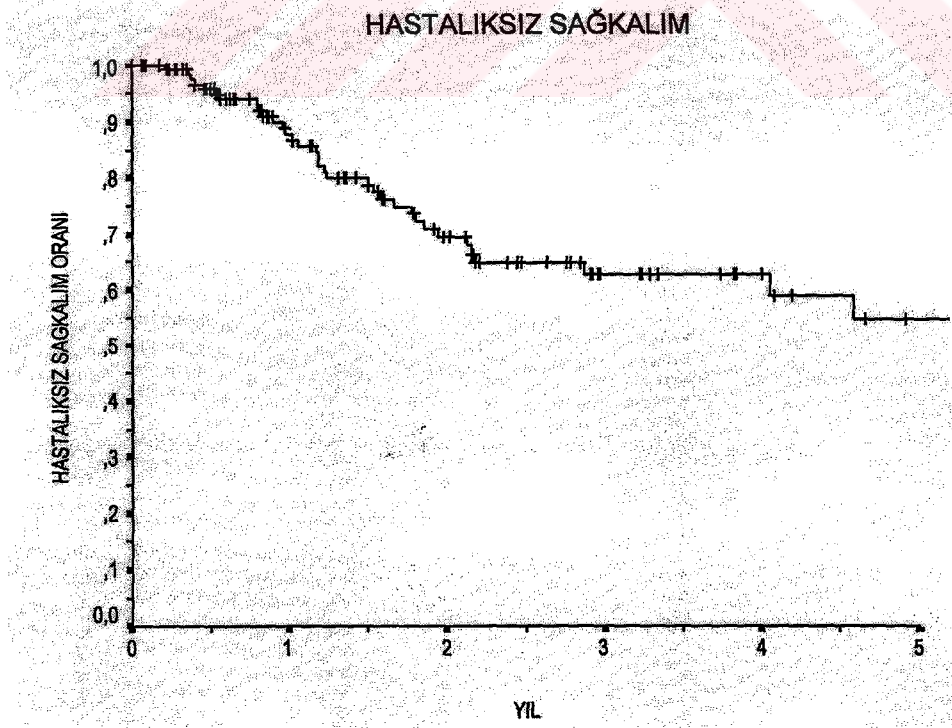
Şekil 8: TNM evresine göre sağkalım



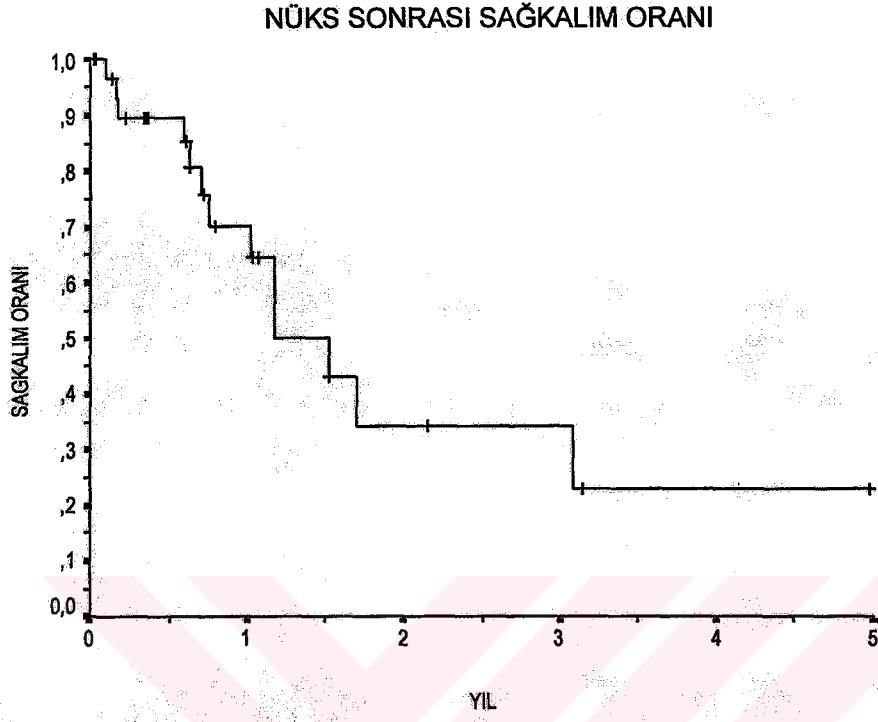
Şekil 9: Kemoterapi durumuna göre sağkalım



Şekil 10: Hastaliksiz sağkalım



Şekil 11: Nüks sonrası sağkalım



## TARTIŞMA

Çalışmamıza hastanemizde veya daha az sıklıkta hastanemiz dışında opere olup polikliniklerimize adjuvan kemoterapi almak için başvuran evre 2-3 ve tanı sırasında metastazı saptanarak hem primer tümöre, hemde metastazına yönelik opere edilen 130 hasta alındı.

Hastalar prognostik özelliklerine göre değerlendirildiğinde, T3 ve T4 tümörlerde yaşam süreleri bakımında anlamlı bir farklılık saptandı. ( $p=0,03$ ). T2 evresi ile diğer evreler arasında istatistiksel anlamlılık bulunamadı. Bu evredeki hastaların az sayıda olması nedeniyle bu sonucun ortaya çıktığı düşünüldü. Bilindiği gibi lenf nodu tutulumu prognozu etkileyen önemli faktörlerden biridir. Bizim hastalarımızda da 4 veya daha fazla lenf nodu tutulumu olan (N2) hastalar ile lenf nodu tutulumu olmayan (N0) hastalar arasında yaşam süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ( $p=0,004$ ). TNM ye göre; evre 2 ve 3 hastalar arasında yaşam süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı ( $p=0,04$ ). Evre 4 hasta sayısının az olması ve izlem süresinin yetersizliği nedeniyle bu evredeki hastaların yaşam sürelerinin saptanması ve diğer gruplarla karşılaştırılmaları yapılmamıştır.

Hastalarımızı tedavi grupları açısından genel olarak iki gruba ayırdığımızda; bolus rejimleri alan 52 (%40), infüzyonel rejimleri alan 74 (%56,9) ve çeşitli sosyoekonomik nedenlerden dolayı tedavi almayan 4 hastamız bulunmaktadır. Yaşam süreleri değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmamakla birlikte bolus tedavi alan grupta 2 ve 5 yıllık (%83,29 ve %78,20) yaşam süreleri infüzyonel gruba (%79,61 ve 5 yıllık ulaşılammış) göre daha iyi bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tedavi kolları toksisite açısından değerlendirildiğinde, bolus tedavi alan grupta grade 3-4 hemotolojik toksisite 10 (%7,6) hastada görülürken, infüzyonel grupta sadece 1 (%0,8) hastada grade 4 nötropeni saptandı. Grade 3 diare bolus kolunda 6 (%4,6) hastada, infüzyonel grupta ise 1 (%0,8) hastada görüldü ( $p=0,009$ ). Bulantı-kusma ve mukozit grade 2 düzeyinde görülmekle birlikte bolus grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla idi. Hand-foot sendromu açısından verilerin yeterli kaydedilmemesi nedeniyle tam bir değerlendirme yapılamamıştır. Infüzyonel tedavi alan grupta 1 hastada

myokard infarktüsü gelişmesi nedeniyle başka bir tedaviye geçilmiştir. İnfüzyonel tedavi alan 2 hastamızda olasılıkla pulmoner emboli gelişmiş ve hastalarımız kaybedilmiştir. Bolus tedavi alan 1 hastamızda tedavi sırasında ölmüştür.

Hastaliksız sağkalım açısından bolus rejimler anlamlı olmamakla birlikte (2 yıl %78,20 ve 5 yıl %61,70) infüzyonel rejime (2 yıl %69,37 ve 5 yıl %54,69) göre göreceli olarak daha iyi bulunmuştur. 5 yıllık genel sağkalım %75,35 ve hastaliksız sağkalım ise %54,59 oranında saptanmıştır.

Bölümümüzde 1998 yılından önce 5-FU in bolus olarak verildiği 4 farklı rejim kullanılmaktaydı. Bilindiği gibi kolorektal kanser tedavisinde fluorourasilin etkisi saptandıktan sonra ilk olarak, etkinliği arttırmak amacıyla levamizol ile kombinasyon çalışmaları yapılmıştır ve bu rejimin tek başına fluorourasil kullanımına göre daha etkili olduğu görülmüştür (29-31). Bölümümüzde de bu çalışmaların ışığı altında bir dönem hastalarımıza 5-FU ve levamizol tedavisi verilmiştir. Devam eden çalışmalarda lökoverinin daha güçlü biomodülasyon sağladığı ve levamizollü rejimlerin 52 hafta gibi uzun bir tedavi süresi varken, lökoverinli rejimlerde 6 aylık tedavi süresinin yeterli olduğu anlaşılınca bölümümüzde hastalarımıza 5-FU+lökoverin (Mayo rejimi) tedavisi uygulanmıştır (32-36). Özellikle yaşlı hastalarda bu rejimin daha toksik olduğunu gözleyince bazı hastalarımız da tek haftalık fluorourasil ile tedavi edilmiştir. Yine bu ilaçların üçlü kombinasyonunun daha etkili olabileceği görüşüne paralel olarak az sayıda hastamıza 5-FU+lökoverin+levamizol içeren rejimler uygulanmıştır. 1998 yılından itibaren metastatik hastalardaki infüzyonel tedavi çalışmalarından elde edilen sonuçların ışığı altında hem tümör cevabının daha iyi olması ve sağkalım avantajı sağlaması hemde gözlenen toksisitelerin daha az olması nedeniyle infüzyonel tedaviye geçilmiştir (42,52). Uyguladığımız bu rejimde (LV5FU2) fluorourasil hem bolus hemde infüzyon şeklinde verilmektedir. 5-FU'in bolus ve infüzyon şeklinde verilmesi ile sinerjistik bir etki oluştuğu ve daha sitotoksik olduğu belirtilmektedir (47,51).

İnfüzyonel tedavi ile ilgili elde edilen sonuçlar, ileri evre hastalarda yapılan çalışmalardan gelmektedir. Şu anda her iki rejimin karşılaştırıldığı PETACC-2 adjuvan tedavi çalışma sonuçları henüz açıklanmamıştır. Her iki koldaki hastalarımız arasında yaşam süresi ve hastaliksız sağkalım süresi bakımından anlamlı bir farklılık saptanmamasının, hatta bolus tedavi alanların sağkalım sürelerinin daha iyi olmasının nedeni olarak, infüzyonel tedavi alan gruptaki

hastaların izlem süresinin kısalığı, diğer bir neden ise daha önce belirttiğimiz metastektomi yapılan 5 hastasında infüzyonel tedavi alması ve bu grupta değerlendirilmesi olarak düşünülebilir. Bu bakımdan her iki grup karşılaştırılabilir değildir. Oluşan farklılık, tedavi modalitelerinin etkinlik farkından değil, hasta popülasyonlarının olasılıkla farklılığından ileri gelmektedir. Henüz sonuçlanmamış olan PETACC-2 araştırmasında edimilen ilk izlenimde ise henüz sağkalım oranları arasında fark olmadığı, ama infüzyonel bazlı fluorourasil uygulamasının toksisitesinin belirgin olduğu yönündedir. Bizim bulgularımızda bunu doğrular niteliktedir.

Toksisite açısından infüzyonel ve bolus kolları karşılaştırıldığında, her iki grupta farklı toksisitelere rastlandığı görülmüştür. Yedi çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde, bolus kolunda grade 3-4 hemotolojik toksisite ve özellikle nötropenin yedi kat artmış olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte infüzyonel grupta ise hand-foot sendromunun iki kat daha fazla saptandığı belirtilmiştir. Nonhemotolojik toksisiteler açısından ise her iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Her iki grupta da 3 er hasta toksisite nedeniyle ölmüştür. (83). Başka bir çalışmada ise, Mayo rejimi alan grupta grade 3-4 toksisiteler LV5FU2 rejimine göre daha fazla görülmüştür. Bu çalışmada, grade 3-4 nötropeni, diare ve mukozit anlamlı olarak bolus kolunda daha fazla saptanmıştır (52). Hastalarımızda bu sonuçlar ile uyumlu toksisite profili saptanmıştır. Literatürde özellikle infüzyonel uygulanımı sırasında 5-FU in endotel hasarı yaparak endotelin-1 salınımına neden olduğu, trombojenik ve kardiyotoksik etkilere yol açtığı belirtilmektedir (53,54,55). Yukarıda belirttiğimiz gibi infüzyonel uygulamalarda trombotik olaylar daha belirgin görülebilmektedir. Bunun mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte endotelin-1 suçlanmaktadır. Hastalarımızda infüzyonel tedavi sırasında gelişen kardiyotoksisite ve emboli olaylarını bu mekanizma ile açıklayabiliriz.

Bazı hastalarımız ile ilgili gerek ayrıntılı patoloji sonuçlarına, gerekse ayrıntılı toksisite derecelendirilmesine ulaşamadık. Bu tip hastalar genellikle, dışarıda opere olarak gelen ve kısıtlı patoloji bilgilerinin olduğu, sosyoekonomik nedenlerden dolayı buldukları bölgelerde kemoterapilerini alan ve bu nedenle ayrıntılı toksisite sorgulamasının yapılmadığı hastalardır.

Kolorektal kanserler sık rastlanılan bir kanser türüdür. Son 20-30 yılda bu hastalıkta etkili olabilecek yeni ilaçlar ve yeni yöntemler uygulanmaktadır. 5-FU' in infüzyonel olarak uygulanımı ile ilgili çalışmalar 10-15 yıldır yapılmaktadır. İleri

evre hastalarda toksisiteyi azaltarak hem yaşam kalitesi açısından, hemde tümör cevabı açısından önemli faydaları saptanmıştır. Adjuvan tedavide kullanımı ise henüz yaygınlaşmamıştır ve faz III çalışmalar devam etmektedir. Çalışmamızda infüzyonel tedavinin, bolus tedaviye göre hastaliksız sağkalım ve yaşam süresi açısından bir fayda sağlamadığı görülmüştür. Bu durum hasta sayımızın yeterli olmaması ve infüzyonel tedavi alan hastaların yeteri kadar uzun süre izlenmemiş olmasına bağlı olabilir. Bu nedenle, hasta sayısının yeterli olduğu, hastalarla ilgili verilerin tam olarak elde edildiği ve yeterli izlem süresinin sağlandığı prospektif çalışmaların, infüzyonel rejimlerin kazançları konusunda daha aydınlatıcı olacağı görüşümdedir.





## ÖZET

Bu çalışmada kolorektal kanserli adjuvan tedavi almak için başvuran 130 hasta incelendi. Hastalar genel özellikleri, tümör evresi ve lenf nodu tutulumu, tm diferansiyasyonu ve aldıkları kemoterapiler açısından değerlendirildi.

T3 ile T4 ve N2 ile N0 tümürlü hastalar arasında sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu ( $p=0,03$  ve  $p=0,004$ ).

Hastalar aldıkları kemoterapi rejimlerine göre değerlendirildiklerinde, 52 hastanın bolus 5-FU tedavisi olarak sınıflandırdığımız rejimleri (Mayo, 5-FU+ levamizol, haftalık 5-FU, 5-FU+Levamizol+lökoverin), 74 hastanın ise infüzyonel 5-FU (LV5FU2, LV5FU2+CPT-11) tedavisi aldığı ve 4 hastanın kemoterapi almadığı saptandı. Toksite açısından kemoterapi rejimleri ele alındığında, bolus tedavi alan grupta grade 3-4 hemotolojik toksite 10 (%7,6) hastada görülürken, infüzyonel grupta sadece 1 (%0,8) hastada grade 4 nötropeni saptandı. Grade 3 diare bolus kolunda 6 (%4,6) hastada, infüzyonel grupta ise 1 (%0,8) hastada görüldü ( $p=0,009$ ). Bulantı-kusma ve mukozit grade 2 düzeyinde görülmekle birlikte bolus grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla idi ( $p=0,01$  ve  $p=0,01$ ). Infüzyonel tedavi alan grupta 1 hastada myokard infarktüsü gelişmesi nedeniyle başka bir tedaviye geçilmiştir. Bolus kolunda tedavi sırasında 1 hasta ölürken, infüzyonel tedavi alan 2 hastamız pulmoner emboli nedeniyle kaybedilmiştir.

Tüm hastalar genel olarak değerlendirildiğinde 5 yıllık sağkalım oranı %75,35 ve hastaliksiz sağkalım oranı ise 2 yıllık %69,37, 5 yıllık %54,69 olarak saptanmıştır. Kemoterapi rejimleri yönünden, genel sağkalım ve hastaliksiz sağkalım sonuçları bolus kolunda anlamlı olmamakla birlikte daha iyi olsa da, infüzyonel tedavi alan hastaların izlem süresinin yetersizliği ve ileri evre olup metastatektomi yapılan ve adjuvan tedavi verilen 5 hastanın da bu grupta yer aldığı düşünülürse böyle bir sonucun ortaya çıkmasının beklenebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Sonuç olarak hastalarımız prognostik özellikleri bakımından literatür ile paralellik göstermekle birlikte, aldıkları kemoterapi rejimleri açısından ortaya çıkan sonuçların daha iyi değerlendirilmesi için adjuvan tedavi ile ilgili prospektif ve daha fazla hastanın yer aldığı çalışmalara gerek duyulmaktadır.

## SUMMARY

In this study, 130 patients with colorectal cancer who visited Dokuz Eylul University Medical School, Medical Oncology Department in order to receive adjuvant chemotherapy were evaluated in terms of stage of tumor, lymph node metastasis, tumor differentiation and chemotherapy.

Patients with T3 and T4 or N2 and N0 tumors were compared in terms of survival and the differences were statistically significant. ( $p=0.03$ ,  $p=0.04$ )

According to the chemotherapy, 52 patients were treated with bolus 5-FU (Mayo, 5-FU+Levamisol, 5-FU weekly, 5-FU+Levamisol+Leucovorin), 74 patients with infusional 5-FU (DeGramont, De Gramont+CPT-11) and 4 patients without chemotherapy. 10 out of 52 (7.6%) patients had grade 3-4 hematologic toxicity and in infusional group only one patient (0.8%) had grade 4 neutropenia.

Grade 3 diarrhea was noted in 6 patients of bolus arm (4.6%) and only in one patient of infusional arm. Nausea and vomiting and grade 2 mucositis were significantly more frequent in bolus group and the differences were statistically significant. ( $p=0.01$  and  $p=0.01$ ) Treatment regimen was changed in one patient who had myocardial infarctus in infusional group one patient died during the bolus treatment and two patients died because of pulmonary embolism in the infusional group.

When all patients were evaluated in general, 5-year survival rate was 75.35% and 5-year disease-free survival was 54.69%. Although survival rate and disease free survival were better even if not statistically significant in bolus arm, the possibility that the presence of 5 patients with advanced stage with metastasectomy and short follow-up in infusional group could have an effect on the result should be kept in mind.

Although prognostic features of our patients were similar with the data in the literature, to assess the chemotherapy regimen with adjuvant treatment, prognostic studies with sufficient number of patients are needed.

## KAYNAKLAR

1. Skibber J.M, Minsky B., Hoff P.L : Cancer of the Colon. In Devita (eds): Principles and Practice of Oncology. 6 th edition, Philadelphia, Lippincot Williams and Wilkins, 2001,pp 1216-1318
2. Ries L., Kosary CL, Hankey BF, et al. SEER cancer statistics review 1973-1995.
3. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of worldwilde incidence of eighteen major cancers in 1985. Int J Cancer 1993; 54(4):594
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 (13):997
5. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et.al. Genetic alterations during colorectal-tumor devolepment. N Engl J Med. 1988;319:525
6. F. Dizdaroğlu, K. Alemdaroğlu, N.F. Aykan, E.N. Oral. 7.bölüm: Kolorektal Kanserler. Sindirim Sistemi Kanserleri, İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü Yayınları 5, editörler E.Topuz, NF. Aykan, 1998, 373-458
7. HW. Brucner, J. Pitrelli, M. Merrick. Adenocarcinoma of the Colon and Rectum. In Cancer Medicine . 5 th edition, JF. Holland and E. Frei, 2001, pp 1472-1520
8. Dayal Y, DeLellis RA. The gastrointestinal tract. In Pathologic Basis of Disease. 4<sup>th</sup> Ed. Edited by RS Cotran, V Kumar, SL Robbins. Philadelphia: WB Saunders. 1989; pp 882-902
9. Michelassi F, Mishlove LA, Stipa F, Block GF. Squamous-cell carcinoma of the colon. Dis Colon Rectum 1988; 31:228 ..
10. Kim GP, Takimoto CH, Allegra CJ. In Bethesda Handbook of Clinical Oncology. Edited by Abraham J, Allegra CJ. Lippincott Williams and Wilkins 2001;pp 95-106
11. . American Joint Committee on Cancer. Colon and rectum. In: AJCC Cancer Staging Manual. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997;83
12. Griffin MR, Bergstralh EJ, Coffey RJ, et al. Predictors of survival after curative resection of carcinoma of the colon and rectum. Cancer 1987;60:2318
13. Green JB, Timmcke AE, Mitchell WT, et al. Mucinous carcinomajust another colon cancer Dis Colon Rectum 1993;36:49
14. Cohen AM. Colon J-pouch reconstruction after total or subtotal proctectomy. World J Surg 1993; 17:267
15. Minsky BD, Mies C, Recht A, et al: resectable adenocarcinoma of the rectosigmoid and rectum. Patterns of the failure and survival. Cancer 1988;61:1408-1416

16. Hyams DM, Mamounas EP, Petrelli N, et al. A clinical trial to evaluate the worth of preoperative multimodality therapy in patients with operable carcinoma of the rectum . A progress report of the National Surgical Adjuvant breast and Bowel Project protocol R0-3. *Dis Colon Rectum* 1997; 40:131
17. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997; 336:980).
18. Frykholm GJ, Glimelius B, Pahlman L. Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum*. 1993;36:564
19. Mendall WM, Bland KI, Copeland EM. Preoperative radiation therapy for clinically resectable adenocarcinoma of the rectum. *Ann Surg* 1985; 202: 215-222
20. Myerson RJ, Michalski JM, King ML, et al: Adjuvant radiation therapy for rectal carcinoma: predictors of outcome. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1995; 32: 41-50
21. Balslev I, Pederson M, Teglbjaerg PS, et al: Postoperative radiotherapy in Duke's B and C carcinoma of the rectum and rectosigmoid. *Cancer* 1986;58:22-28
22. Fisher B, Wolmark N, Rochette H, et al: Postoperative adjuvant chemotherapy or radiotherapy for rectal cancer; results from NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80:21-29,
23. Treurniet-Donker Ad, van Putten WLJ, Wereldsma JCJ, et al: Postoperative radiation therapy for rectal cancer. *Cancer* 1991; 67:2042-2048
24. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, et al: Effective surgical adjuvant therapy for high risk rectal carcinoma. *N Eng J Med* 1991; 324:709-715
25. Tveit K, Guldvog I, Hagen S, et al: Norwegian Adjuvant Rectal Cancer Project Group. Improved treatment results in rectal cancer by postoperative radiotherapy and 5-fluorouracil. *Eur J Cancer* 1995; 31A, suppl 5:S:146
26. O'Connell M, Martenson JA, wieand H, et al: Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Eng J Med* 1995; 331:502-507
27. Potter JD, Slattery ML, Bostick RM, et al: Colon cancer: A review of the epidemiology, *Epidemiol Rev* 1993; 15:499-545
28. Buyse M, Zeleniuch-Jacquotte a, Chalmers TC: Adjuvant therapy of colon cancer : Why we still don't know . *JAMA* 1988;259:3571-3578
29. JA, Moertel CG, Fleming TR, et al: Surgical adjuvant therapy of large -bowel carcinoma :An evolution of levamisole and the combination of levamisole and fluorouracil . *J Clin Oncol* 1989;7:1447-1456

30. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al: Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma : A final report. *Ann Intern Med* 1995; 122:321-326
31. 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: 2936-2943
32. O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, et al: Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:246-250
33. O'Connell JM, Laurie JA, Shepherd L, et al: A prospective evaluation of chemotherapy duration and regimen as surgical adjuvant treatment for high-risk colon cancer: A collaborative trial of the North Central Cancer Treatment Group and The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996;15:478
34. Wolmark N, Rockette H, Fisher B, et al: The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: Results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-03. *J Clin Oncol* 1993; 11:1879-1887
35. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT): Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. *Lancet* 1995; 345:939-944
36. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, et al: Fluorouracil (FU), leucovorin (LV) and levamisole (LEV) adjuvant therapy for colon cancer: Preliminary results of INT-0089. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996;15:486
37. Haller PJ, Catalano PS, Macdonald JS, et al: Fluorouracil, leucovorin, levamisole adjuvant therapy for colon cancer: Five-year final report of INT-0089. *Proc AM Soc Clin Oncol* 1988; 17:256a
38. Wolmark N, Rockette H, Mamounas EP, et al: The relative efficacy of 5FU+leucovorin (FU-LV), 5FU+ levamisole (5FU-LEV), and 5FU+ leucovorin+ levamisole (FU-LV-LEV) in patients with Duke's B and C carcinoma of the colon: First report of NSABP C-04. *Proc Am SOC Clin Oncol* 1996; 15:460 (abstr)
39. 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;18:263a
40. deGramont A, Figuer M, Seymour M, et al: A randomized trial of leucovorin and 5-fluorouracil with or without oxaliplatin in advanced colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:257a,

41. Saltz LB,Locker PK,Pirota N, et al: Weekly irinotecan, leucovorin and fluorouracil is superior to daily x5 LV/FU in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 1999;18:898
42. By the Meta-analysis Group In Caner. Efficacy of Intravenous Continuous Infusion of Fluorouracil Compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 1998; 16:301-308
43. Yoshikawa R, Kusunoki M, Yanagi H, Noda M, Furuyama JI, Yamamura T, Hashimoto-Tamaoki T. Dual antitumor effects of 5-fluorouracil on the cell cycle in colorectal carcinoma cells:A novel target mechanism concept for pharmacokinetic modulating chemotherapy. Cancer Res 2001; Feb 1: 61(3):1029
44. Köhne CH, Schöffski P, Wilke H, Kaufer C, et al: Effective biomodulation by leucovorin of high-dose infusion fluorouracil given as a weekly 24-hour infusion: Results of a randomized trial in patients with advanced colorectal cancer. J Clin Oncol1998; 16:418-426
45. Myers CE,Diasio R,Eliot HM, et al: Pharmacokinetics of the fluoropyrimides: Implications for their clinical use. Cancer treat Rev 1975; 3:175-183
46. Fraile RJ, Baker LH, Buroker TR, et al: Pharmacokinetics of 5-fluorouracil administered orally, by rapid intravenous and by slow infusion. Cancer Res 1980; 40:2223-2228
47. Aschele C, Sobrero A,Faderan MA, et al: Novel mechanism(s) of resistance to 5-fluorouracil in human colon cancer (HCT-8) sublines following exposure to two different clinically relevant dose schedules.Canser Res 1992; 52:1855-1864
48. Fraile RJ, Baker LH, Buroker TR, et al: Pharmacokinetics of 5-fluorouracil administered orally, by rapid intravenous and by slow infusion. Cancer Res 1980; 40:2223-2228
49. Carlson R: Continuous intravenous infusion chemotherapy, in Perry MC 8Ed): The Chemotherapy Source Book. Baltimore, MD, Williams and Wilkins, 1996; pp 225-251
50. Lokich JJ, Bothe A, Fine N, et al: Phase I study of protracted venous infusion of 5-fluorouracil. Cancer 1981; 48:2565-2568
51. Sobrero AF, Aschele C, Guglielmi AP, et al. Synergism and lack of cross-resistance between short-term and continuous exposure to fluorouracil in human colon adenocarcinoma cells. J Natl Cancer Inst 1993;85: 1937-1944
52. deGramont A, Bosset J-F, Milan C, et al: A randomized trial comparing monthly low-dose leuconerin- 5-fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin-5-fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French Intergroup Study (FFCD, GERCOD, SNFMI). J Clin Oncol 1997; 15: 808-815

53. Porta C, Moroni M, ferrari S, Nastasi G. Endothelin-1 and 5-fluorouracil induced cardiotoxicity. *Neoplasma* 1998; 45(2):81.
54. Cwikiel M, Eskilsson J, Wieslander JB, stjernquist U, Albertsson M. The appearance of endothelium in small arteries after treatment with 5-fluorouracil. An electron microscopic study of late effects in rabbits. *Scanning Microsc* 1996;10(3):805-818
55. Cwikiel m, Zhang B, Eskilsson J, Wieslander JB, Albertsson M. The influence of 5-fluorouracil on the endothelium in small arteries. An electron microscopic study in rabbits. *Scanning Microsc* 1995; Jun,9(2):561
56. deForni m, Malet-Martino MC, Jaillais P, et al. Cardiotoxicity of high dose continuous infusion fluorouracil: a prospective clinical study. *J Clin Oncol* 1992;10:1795
57. Wils J, O'Dwyer P, Labianca R. Adjuvant treatment of colorectal cancer at the turn of the century: European and US perspectives. *Annals Onc* 2001;12:13-22
58. Mayer RJ: Chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *Cancer* 1992; 70: 1414-1424
59. Labianca R, Pessi MA, Zamparelli G: treatment of colorectal cancer: current guidelines and future prospects for drug therapy. *Drugs* 1997, 53(4):593-607
60. 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. *Journal of Clinical Oncology* 1991; 9(7): 1105-1112
61. Pedersen IK, Burcharth F, Roikjaer O, et al. Resection of liver metastases from colorectal cancer. Indications and results. *Dis of the Colon and Rectum* 1994; 37 (11): 1078-1082
62. Jarnagin WR, Fong Y, Ky A, et al. Liver resection for metastatic colorectal cancer: assessing the risk of occult irresectabl disease. *Journal of the American College of Urgeons* 1999; 188(1): 33-42
63. Kemeny N, Huang Y, cohen AM, et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *New Engand Journal of Medicine* 1999; 341(27): 2039-2048
64. Petrelli N, Douglass HO, Herrera L, et el. The modulation of fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma: a prospective randomized phase III trial. *Journal of Clinical Oncology* 1989;7(10): 1419-1426
65. -Buroker TR, O' Connell MJ, Wieand HS, et.al. Randomized comparison of two shedules of fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1994; 12(1): 14-20
66. Poon MA, O' Connell MJ, Wieand HS, et.al. Biochemical modulation of fluorouracil with leucovorin: confirmatory evidence of improved therapeutic efficacy in advanced colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1991;9(11):1967-1972

67. Jager E, Heike M, Bernhard H, et.al. Weekly high-dose leucovorin versus low-dose leucovorin combined with fluorouracil in advanced colorectal cancer: results of a randomized multicenter trial. *Journal of Clinical Oncology* 1996;14(8): 2274-2279,
68. The Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project: Meta-analysis of randomized trials testing the biochemical modulation of fluorouracil by methotrexate in metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1994;12(5): 960-969
69. Kosmidis PA, Tsavaris N, Skarlos D, et.al.: Fluorouracil and leucovorin with or without interferon alfa-2b in advanced colorectal cancer: analysis of a prospective randomized phase III trial. *Journal of Clinical Oncology* 1996;14(10): 2682-2687
70. greco FA, Figlin R, york M, et.al.: Phase III randomized study to compare interferon alfa-2a in combination with fluorouracil versus fluorouracil alone in patients with advanced colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1996;14(10): 2674-2681,
71. Hansen RM, Ryan L, Anderson T, et.al: Phase III study of bolus versus infusion fluorouracil with or without cisplatin in advanced colorectal cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 1996; 88(10):668-674
72. 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. *Annals of Oncology* 1998;9(7): 727-731
73. Levi F, Giacchetti S, Adam R, et al: Chronomodulation of chemotherapy against metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1995; 31A/7/8: 1264-70
74. Boisseau M, Guichard S, Canal P, Bugat R: Irinotecan (CPT-11): current status and perspectives. *Exp Opin Invest drugs* 1996; 5/6:613-626
75. Cunningham D: Current status of colorectal cancer: CPT-11 (Irinotecan), a therapeutic innovation. *Eur J Cancer* 1996; 32A: Suppl, 3:S1-S8
76. Clarke JS, Ward j, De Boer M, et al: Phase I study of the new thymidylate synthetase inhibitor " Tomudex" (ZD1649) in advanced malignancy. *Ann Oncol* 1994; 5: Suppl 5:132
77. Cunningham D, Zalcborg JR, Rath U, et al: Tomudex (ZD 1694): results of a randomised trial in advanced colorectal cancer demonstrate efficacy and reduced mucositis and leucopenia. *Eur J Cancer* 1995; 31 A: 12:1945-1954
78. Jaiyesimi IL, Pazdur R, Rhodes V, et al: Phase I study of tegafur plus uracil co-administered with oral leucovorin. *Proc ASCO* 1994; 13:164
79. Waters JS, Cunningham D: New drugs in colorectal cancer. *Eighth International Congress on Anti-Cancer Treatment. Abstract Book*, pp:48-50



80. deGramont A, Vignoud j, Tournigand C, et al. Oxaliplatin with high-dose leucovorin and 5-fluorouracil 48-hour continuous infusion in pretreated metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1997; 33:2:214-219
81. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, CA Cancer J Clin 1999; 50:7-33
82. Kumar SK, Goldberg RM. Adjuvant Chemotherapy for colon cancer. *Current Oncol Reports* 2001; 3:94-101
83. By the Meta-Analysis Group In Cancer. Toxicity of Fluorouracil in Patients with advanced Colorectal Cancer: Effect of administration schedule and Prognostic factors. *J C O* 1998;16:11;3537-3541

