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

OPERE KOLON KANSERLİ HASTALARDA ADJUVAN KEMOTERAPİ UYGULAMA SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Yrd. Doç. Dr. Kerim ÇAYIR

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Salim Başol TEKİN

Yan Dal Uzmanlık Tezi
ERZURUM 2009

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iii
SUMMARY	iv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kolon Kanseri	3
2.1.1. Giriş ve Lokalizasyon	3
2.1.2. Etyoloji	3
2.1.3. Patogenez	6
2.1.4. Semptomlar	6
2.1.5. Tanı	6
2.1.6. Morfoloji ve Histopatoloji	7
2.1.7. Evreleme ve prognostik faktörler	7
2.1.8. Tedavi	10
2.1.8.1. Cerrahi	10
2.1.8.2. Adjuvan Kemoterapi	11
2.1.8.3. Metastatik Hastalık Tedavisi	14
2.1.8.4. Tedaviden Sonraki İzleme	16
3. MATERYAL VE METOD	17
3.1. İstatistikî Analiz	18
4. BULGULAR	19
5. TARTIŞMA	25
6. SONUÇLAR	35
7. KAYNAKLAR	36
ONAY	43

ÖZET

OPERE KOLON KANSERLİ HASTALARDA ADJUVAN KEMOTERAPİ UYGULAMA SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Bu çalışmaya İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Medikal Onkoloji Bilim Dalı'nda takip ve tedavileri yapılmış Aralık 2000-Aralık 2007 tarihleri arasında opere edilen evre II ve III kolon kanserli hastalar dâhil edildi. Rektum kanseri olup, tanı anında metastatik evrede olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan toplam 51 hastanın 11 tanesi (% 21.6) ya herhangi bir kemoterapi almadı ve/veya kendilerine kemoterapi önerilmedi. 30 hasta (% 58.8) FUFA kemoterapi rejimini almış olup, geriye kalan 10 hasta (% 19.6) FOLFOX rejimini aldı.

FUFA tedavisi alan hastalar yan etki bakımından değerlendirildiğinde; nötropeni ve nötropenik ateş dışında, planlanan tedavileri tamamlama, mukozit ve ishal oranları açısından bizim hastalarımızın tedaviye daha iyi uyum sağladıkları ve daha az yan etki ile karşılaştıkları görüldü. Böyle bir sonucun ortaya çıkmasında tedavi ile ilgili yan etkilerin hastalar tarafından yeterince belirtilmemesi ve/veya yeterli kayıt altına alınamamasının da etkisi olabilir.

Oksaliplatin içeren FOLFOX rejimi ile tedavi edilen hastaların sonuçları yan etki açısından incelendiğinde; başlangıçta planlanan tedaviyi alma oranları, tedavi ile ilişkili diare oranları olağan sıklıkta olup (sırasıyla % 80, % 10), tedavi ile ilişkili nötropeni, nötropenik ateş ve nöropati açısından ise literatür bilgileriyle farklılıklar bulunmaktadır.

Sonuç olarak opere kolon kanserli gerek evre II gerek evre III hastalarımız adjuvan kemoterapi uygulamaları sırasında daha az sıklıkta yan etki ile karşılaşmışlardır.

Anahtar kelimeler: Kolon kanseri, adjuvan kemoterapi, toksisite

SUMMARY

EVALUATION OF ADJUVANT CHEMOTHERAPY RESULTS IN OPERATED COLON CANCER PATIENTS

Operated, stage II and III colorectal cancer patients post-operatively followed in Department of Internal Medicine, Division of Medical Oncology between December 2000 and December 2007 were enrolled into this study. Patients who were diagnosed as rectal cancer or who had metastases were excluded. Eleven (21.6 %) of the 51 patients either did not accept chemotherapy or adjuvant chemotherapy was not offered. Thirty (58.8 %) patients treated with FUFA chemotherapy regimen and the resting 10 (19.9 %) patients were treated with FOLFOX chemotherapy regimen.

Patients who were treated with FUFA chemotherapy regimen had better percentages of chemotherapy regimen completion, lesser mucositis and diarrhea rates, except neutropenia and neutropenic fewer. On the other side, additive effects of inappropriate or inadequate reports of chemotherapy side effects by the patient and/or inadequate records of the side affects of the regimen should not be ignored.

Evaluation of patients who were treated with FOLFOX chemotherapy regimen that includes oxaliplatin revealed that completion of chemotherapy regimen rate and chemotherapy-associated diarrhea rates were similar with the literature (respectively % 80, % 10). There were differences between our results and literature in rates of neutropenia, neutropenic fever and neuropathy.

In conclusion, we observed lesser adverse effect in adjuvant chemotherapy application to operated colorectal cancer patients either stage II or stage III.

Key words: Colon cancer, adjuvant chemotherapy, toxicity.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser tüm dünyada en önemli sağlık problemlerinden birini oluşturmaktadır. Son yıllarda hem insidansı hem de mortalitesinde belirgin artış gözlenmektedir. Ölüme neden olan hastalıklar arasında kalp hastalıklarından sonra ikinci sırayı almaktadır. Amerika Birleşik Devletleri (A.B.D) verilerine göre ölümlerin ¼'ü kansere bağlı olmaktadır. 2008 yılı A.B.D verilerine göre her iki cinsiyette toplam yaklaşık 1.437.000 yeni kanser vakası görüleceği, kanser nedeniyle hayatını kaybedecek hastaların sayısının 655.000 olacağı tahmin edilmektedir (1).

Kolorektal kanserler A.B.D'de hem erkeklerde hem de kadınlarda en sık tanı konulan üçüncü kanserdir. Kanser ölümlerine bakıldığında yine benzer şekilde her iki cinsiyettede üçüncü sıraya oturmaktadır. Mevcut verilere rağmen erken tanı olanakları ve tarama modaliteleri ve daha etkin tedavi prensiplerinin kullanılması ile birlikte son 30 yılda kolon kanser mortalitesi azalmıştır(1,50).

Kanser tanısı konulduktan sonra ve hastalığın evrelemesi (hastalığın yaygınlığı) yapıldıktan sonraki aşamada, evreye uygun tedavi yöntem veya yöntemlerin seçilmesi gelmektedir. Kanser tedavisinde başlıca 3 yöntem kullanılmaktadır: a) İlaç tedavisi (kemoterapi, hormonoterapi, immünoterapi ve diğer destek tedavileri) b) cerrahi c) radyoterapi. Buradaki yöntemlerin ana uygulama nedeni hastalarda şifa elde etmektir. Ancak şifa şansı olmayan hastalar için palyatif (bazı semptomların düzeltilmesi ve tedavinin etkinliğine bağlı olarak yaşam süresinin uzatılması) uygulamalar yapılmaktadır.

Kanser tedavisinde hedef kür sağlamak olduğu için son dönemlerde giderek artan oranda adjuvan kemoterapi kullanılmaya başlanmıştır. Adjuvan kemoterapi primer tümörün uzak dokularda rekürrensini önlemeyi hedefleyen, cerrahi veya radyoterapiyi takiben tam remisyondaki hastalara uygulanan kemoterapidir. Bu uygulamanın temelini oluşturan iki neden vardır: 1) Cerrahi esnasında sınırlı olarak görülen bazı tümörlerin yüksek oranda rekürrensleri (örnek Dukes B veya C kolon-

rektum kanserleri, meme kanseri, yumuşak doku sarkomları gibi) 2) Rekürrens gösteren hastalıkta kemoterapi veya kombine tedavi modalitelerinin çoğu kez şifa sağlayıcı olmamaları (60).

Yukarıda da belirtildiği üzere hem görülme sıklığı hemde mortalite açısından ciddi bir sağlık problemi olan kolorektal kanserler içinde adjuvan kemoterapi çalışmaları yapılmıştır. Daha önceleri adjuvan kemoterapi konusunda kuşkular olmakla beraber 80'li yılların sonuna gelindiğinde yapılan bir çalışmada kolon kanserli hastalara post-operatif dönemde adjuvan levamizole 5 Fluoro-urasil (5 FU) eklenmesinin yaşam süresini uzattığı görülünce kolon kanseri tedavisinde yeni bir döneme girilmiş oldu (27). Daha sonra yapılan çalışmalarla halen kullanmakta olunan adjuvan kemoterapi rejimlerinin temelleri atılmış oldu. Böylelikle son otuz yılda kolon kanseri mortalitesinin azaltılmasında adjuvan kemoterapinin de belirgin katkısı olmaya başlamıştır. Bugün gelinen noktada yeni geliştirilen ajanlarla yapılan çalışmalar devam etmektedir.

Bu çalışmadaki amaç, İç Hastalıkları-Medikal Onkoloji polikliniğinde operesyon sonrası adjuvan kemoterapi alan kolon kanserli hastaların verilerini retrospektif olarak inceleyip bunların analizini yapmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KOLON KANSERİ

2.1.1. Giriş ve Lokalizasyon

Kolon kanseri özellikle gelişmiş batı ülkelerinin ciddi bir sağlık problemidir. 2008 yılında A.B.D'de yaklaşık 149.000 yeni kolorektal vakası görüleceği, bunların 50.000 kadarının bu hastalık sebebiyle kaybedileceği tahmin edilmektedir. Görülme sıklığı açısından erkekte prostat ve akciğer kanserinden sonra, kadında da meme ve akciğer kanserinden sonra 3. sırayı almaktadır. Kansere bağlı ölümlerde de aynı şekilde sırası ile %8 ve %9 oranlarıyla üçüncü sırayı kolorektal kanserler almaktadır (1).

Kolorektal kanserlerin 2/3'ü sol kolondan, 1/3'ü sağ kolondan köken almaktadır. Daha açık bir ifade ile tümörlerin % 36-38'i sigmoid kolondan, % 24-27'si çekum ve çıkan kolondan % 15'i rektumdan, %10-16'sı transvers kolondan, %7'si inen kolondan % 3'ü anüsten kaynaklanmaktadır(2).

2.1.2. Etyoloji

Etyolojide birçok neden suçlanmakla birlikte hastaların önemli bir kısmında tanımlanabilen önemli bir risk faktörü görülmemektedir. Etyolojik sebepleri başlıca çevresel ve genetik faktörler olmak üzere ikiye ayırmak mümkündür.

I. Çevresel Faktörler:

a) Diyet: Yapılan epidemiyolojik çalışmalar kolorektal kanserlerle diyetin ilişkisini açıklamaya çalışmıştır. Hayvansal yağ ve kırmızı etin fazla miktarda tüketilmesi, liften fakir gıdalarla beslenmenin risk faktörü olduğu belirtilmektedir. A.B.D'de 1986–1992 yılları arasında prospektif olarak izlenen 47949 sağlıklı erkek populasyonunda 205 adet yeni kolon kanser vakası saptanmış ve bu grupta kırmızı etin haftada 5 kere veya daha fazla tüketilmesinin anlamlı bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (3). Diyetle alımı artırılan kalsiyum ve D vitaminin, lifli gıdaların kolon kanseri gelişimi açından koruyucu olabileceği düşünülmektedir. Düzenli olarak alınan

aspirinin % 40 daha düşük mortalite ile ilişkili olduğu Amerikan Kanser Cemiyeti çalışmasında belirtilmiştir. Aşırı alkol tüketimi, sigara kullanımı (2.5 kat artmış adenom riski ile birliktelik söz konusu) riski artırmaktadır (2,4).

Diyetteki ana karsinojenlerin belli başlıları şunlardır: 1) Fekapentanlar: Mikroflora tarafından üretildiği düşünülen, feçeste bulunan potent mutajenlerdir. 2) Yağlı yiyecekler sonunda oluşan yüksek miktarda safra asitleri. Ortaya çıkan bu durumun gastrointestinal sistem mukozasında proliferasyonu indükledikleri düşünülmektedir. 3) Pirolizis ürünleri: Yüksek ısıda kızartılarak pişirilen etten oluşan benzopiren bileşikleridir. 4) 3-ketosteroidler: Potansiyel tümör inisiyatörü ve promotörü olan bu bileşiklerin kolesterolün metabolizması sırasında ortaya çıkan ürünlerden türediği tahmin edilmektedir(5).

b) Streptococus bovis: Gaitada bulunan bu mikroorganizma ile septisemi veya endokardit geçirenlerde sebebi bilinmeyen bir şekilde kolorektal kanser sıklığının arttığı gözlemlenmiştir (6).

c) Üretero-sigmoidostomi: Konjenital mesane extrofisini düzeltmek maksatlı yapılan üreterosigmoidostomi ameliyatlarından yaklaşık 15–30 yıl sonra %5–10 oranında kolon kanseri oluştuğu bildirilmektedir. Tümör karakteristik olarak üreterin kolonik mukoza ile temas ettiği distal kısımda ortaya çıkar ki buna da sebep kolonun hem feçes hem de idrar ile sürekli temasıdır (6).

II. Genetik Faktörler:

a) Ailevi Polipozis Koli (APK): Otozomal dominant geçiş gösteren herediter bir hastalıktır. 8000 doğumda bir görülür. Kolonda 1000 den fazla polip bulunur. Polipozisin görülmesinden yaklaşık 15 yıl sonra kanser görülür. Nadiren puberteden önce ortaya çıkar. APK olgularında 5. kromozomun uzun kolunda hem neoplastik hem de normal hücrelerde, APC geninde delesyon mevcuttur (5q 21–22). Bu genetik materyalin kaybı, normal şartlarda neoplastik hücreleri inhibe eden tümör süpresör

genlerin yokluğuyla sonuçlanır. APK olgularında ek bulgulara dayanan bazı özel sendromlar tanımlanmıştır; Gardner's, Turcot's, Peutz Jegher ve Oldfield sendromları. Gardner sendromunda kolonda poliplerin yanı sıra, yumuşak doku ve kemik tümörleri (mandibulada osteomalar, ciltte sebase kist ve desmoid tümörler) görülür. Turcot's sendromunda yine kolon poliplerine ek olarak merkezi sinir sistemi tümörleri (glioblastoma ve medulloblastoma) eşlik edebilir. Peutz Jegher sendromunda kolonda var olan hamartamatöz poliplerin yanı sıra oral mukozada pigmente lekeler bulunur. Oldfield sendromu ise resesif geçiş gösterir ve kolondaki poliplerin yanı sıra ciltte multiple sebase kistler bulunur (6,7).

b) Juvenil polipozis: Kalın ve ince bağırsakta, midede görülen hamartamatöz poliplerin var olduğu otozomal dominant geçişli sendromdur. Polipler genellikle benign dir, nadiren malign dönüşüm gösterebilirler. Çeşitli konjenital anomalilerle birliktelik olabilir (6).

c)Herediter Non-Polipozis Kolon Kanseri (HNPCC) sendromları: Lynch sendromu olarakta bilinen bu sendromda kolonda polipozis olmaksızın otozomal dominat geçiş gösteren kolon kanseri bulunur. Kolon kanserinin %5–6'lık kısmını bu grup hastalar oluşturur. Lynch I ve II olmak üzere iki tipi vardır. İlkinde kolon kanseri varken, 2. sinde kolon kanserine ek olarak kolon dışı (uterus, over, meme, mide ince bağırsak, pankreas vb) kanserler görülmektedir. Kanserin görülme yaşı genel populasyonun tersine 50 yaşın altıdadır. Tanıda; kişinin 3 veya daha fazla akrabasında polipozis olmaksızın kolon kanseri olması (bunlardan bir tanesi diğer ikisinin 1. dereceden akrabası olması gerekir) ve bunlardan en az bir tanesinin 50 yaşından önce görülmesi gereklidir. HNPCC sendromlarında hMSH2 ve hMLH1 isimli genlerde germline mutasyonlar söz konusudur. Bu mutasyonlar DNA tamiri genleri ile ilgili mutasyonlar olup genetik yapıda insitabiliteye sebep olmaktadır(6,7).

d) İnflamatuar Barsak Hastalıkları: İnflamatuar barsak hastalıklarında kolorektal kanser gelişim riski ilk 10 yılda düşüktür. 25 yıldan sonra kanser gelişim riski %8-30 arasında artar. Bu risk genç ve pankoliti olan hastalarda daha belirgindir(6).

2.1.3.Patogenez

Yapılan çalışmalar DNA metilasyonunun gen stabilitesinde ve tamirinde önemli rolü olduğunu göstermektedir. Neoplastik hücrelerin gelişiminin erken döneminde lokal hipermetilasyon veya hipometilasyon gibi DNA metilasyon bozuklukları görülebilir. Normal doku ile kıyaslandığında tümör dokusunda global bir hipometilasyon vardır. Kolorektal kanserlerde de DNA hipometilasyonu ile başlayan çok basamaklı bir karsinogenez söz konusudur. Hipometilasyon ile başlayan olay APC tümör süpressör genin inaktivasyonu ile devam etmektedir. Karsinogenez DNA tamir genlerinde inaktivasyon ve sonrada K-ras proto-onkogen mutasyonunun eklenmesi ile ilerlemektedir. Bu değişikliklere ilerleyen dönemlerde DCC, p53 ve nm–23 tümör süpressör genlerin inaktivasyonu eklendiğinde invaziv ve metastatik kanser tablosu ortaya çıkmaktadır(8,9).

2.1.4. Semptomlar

Kolorektal kanserlerle ilgili belirtiler, tümörün yerleşim yerine ve evresine bağlı olarak değişiklik göstermekle birlikte belli başlı semptomlar şöyle sıralanabilir: Kabızlık, ishal, kanama, anemiye bağlı semptomlar, karın ağrısı, kilo kaybı, bulantı, kusma. Hastaların başvuru semptomları genellikle bu ana semptomların kombinasyonu şeklindedir. Sağ kolon tümörleri genellikle lokalize edilemeyen karın ağrısı, anemiye bağlı semptomlar ve kilo kaybı ile gelirken, obstrüksiyon bulguları kolon çapının geniş olması sebebi ile nadir görülür. Sol kolon tümörleri ise yeni ortaya çıkan kabızlık, rektal kanama, tam boşalamama hissi ve dışkı çapında incelme şikayetleri ile başvururlar (2,10).

2.1.5.Tanı

Tüm hastalıklar için geçerli olduğu gibi ayrıntılı bir hikâye ve takiben yapılacak fiziki muayene tanının temel taşlarını oluşturur. Muayenede ilk yapılması gereken anal bölgenin muayenesi ve rektal muayenedir. Bunun dışında hepatomegali ve asit ancak ileri evre hastaların muayene bulgusu olabilir. Tam kan sayımında anemi saptanabilir.

Gaitada gizli kan bakılması basit fakat değerli bir yöntemdir. Radyolojik tetkik olarak baryumlu çift kontrast tetkiki kullanılabilir. Bilgisayarlı tomografi lokal invazyon ve metastaz tespitinde kullanılır. Endoskopik ultrasonografi özellikle rektal bölge tümörlerinde invazyon derinliğini değelendirmede önemlidir. Tanıda en güvenilir yöntem endoskopik olarak kolonun incelenmesidir (rektoskopi, rektosigmoidoskopi, kolonoskopi). Bu yöntemle şüpheli lezyonlardan biyopsi alma imkânı ve polipektomi yapma imkânı vardır (5.10.11).

Tümör belirteçlerinin (CEA ve CA19–9) tanı değeri yoktur. Ancak tanısı konulan hastaların takibinde önerilmektedir. Ameliyat öncesi CEA yüksekliği ile prognozun ilişkili olabileceği bilinmektedir (12).

2.1.6 Morfoloji ve Histopatoloji

Sol kolon yerleşimli tümörlerin çoğu annüler tarzda gelişme gösterirler ki buda erken dönemdeki obstrüksiyondan sorumludur. Sıklıkla halkanın orta hattı yada plağın ortası ülseredir. Sağ kolon tümörleri tipik olarak polipoid, vejetan görünümdedir ve lümene doğru karnıbahar tarzı bir kitle geliştirirler. Makroskobik görünümlerinin aksine tüm kolorektal kanserlerin histopatolojisi % 90–95 adenokarsinomdur. Bu adenokarsinomların bazıları müsin salgılayıp, seyrek olarak taşlı yüzük hücreleri oluşturabilir. Daha az oranda skiröz ve nöroendokrin diferansiasyon gösteren tümörler görülmektedir. Anorektal bileşkede squamöz hücreli karsinom, adenoakantom ve çok nadirende melanokarsinom görülebilir (13). Metastatik yayılım en çok hematojen olarak karaciğere olur. Kolorektal kanserlerde step-wise diye isimlendirilen öncelikle karaciğerde, takiben akciğerde ortaya çıkan basamaklı bir metastaz varlığı söz konusudur. Bununla birlikte komşuluk yoluyla lenfatik metastaz görülmektedir (5).

2.1.7. Evreleme ve prognostik faktörler

Burada en fazla kullanılan TNM, Dukes, Modifiye Astler-Coller sınıflamalarından bahsedilecektir.

TNM Evrelemesi[14]

Primer Tümör (T)

Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor.
T0: Primer tümöre ilişkin kanıt yok.
Tis: in situ karsinom: intraepitelyal ya da lamina propria invazyonu.
T1: Tümör submukozayı tutmuş.
T2: Tümör muskularis propriayi tutmuş.
T3: Tümör muskularis propriadan geçip subserozayı veya peritonsuz perikolik veya perirektal yapıları tutmuş.
T4: Tümör diğer organlar veya yapıları doğrudan işgal etmiş ve/veya viseral peritonu perfore etmiş.

Bölgesel Lenf Düğümleri (N)

Nx: Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor
N0: Bölgesel lenf düğümü metastazı yok
N1: 1–3 lenf düğümü bölgesinde metastaz
N2: 4 ve üzerinde lenf düğümü bölgesinde metastaz

Uzak Metastaz (M)

Mx: Uzak metastaz değerlendirilemiyor
M0: Uzak metastaz yok
M1: Uzak metastazlar

Evre gruplaması;

Evre 0: Tis N0 M0
Evre I: T1 N0 M0, T2 N0 M0
Evre II: T3 N0 M0 (Evre IIA), T4 N0 M0 (Evre IIB)
Evre III: T1-T2 N1 M0 (Evre IIIA), T3-T4 N1M0 (EvreIIIB)
Herhangi bir T N2 M0 (EvreIIIC)
Evre IV: Herhangi bir T herhangi bir N M1

Histolojik Grade (G)

GX: Derece değerlendirilemiyor
G1: İyi farklılaşmış
G2: Orta dercede farklılaşmış
G3: Az farklılaşmış
G4: Farklılaşmamış

Modifiye Astler-Coller(MAC) Evrelemesi

A: Tümör sadece mukozadadır
B1: Muskularis propria tutulmuştur
B2: Serozaya invazyon
B3: Tümör seroza dışına çıkmış, komşu organ invazyonu vardır.
C1: B1+ lenf nodu tutulmuştur
C2: B2+ lenf nodu tutulmuştur.
C3: B3+ lenf nodu tutulmuştur.
D: Uzak metastaz vardır

Dukes Evrelemesi [15]

Evre A: Mukoza, submukoza ve muskularis propria tutulmuştur.
Evre B: Barsağın tüm duvarları tutulmuştur (seroza dâhil).
Evre C: Lenf nodu tutulumu vardır.
Evre D: Uzak metastaz vardır.

Kolorektal kanserli hastalarda en önemli prognostik faktör evredir. TNM evre III ve IV hastalar daha kötü prognoza sahiptirler. İyi diferansiye karsinomu (grade 1ve 2) olan, 40 yaş altında olan hastalar daha iyi prognoza sahiptirler. Tümörün anatomik lokalizasyonu bağımsız bir faktör olarak görülmekte olup, aynı evreye sahip rektal tümörü olan hastalar kolonun diğer bölgesinde tümörü olan hastaya göre daha kötü prognoza sahiptir. Başvuru sırasında obstrüksiyon veya perforasyon varlığı yine kötü prognozla ilişkilidir. Kromozom 18 allel kaybı olan hastalar olmayan hastalara göre daha kötü prognoza sahiptirler. Allel kaybı olmayan evre IIB hastanın surveyi, evre IA olan hasta ile aynı iken, allel kaybı olan evre IIB hastanın surveyi evre IIIC ile aynıdır. Bunların dışında tümörde timidilat sentetaz, dihidroprimidin dehidrogenaz seviyeleri Ki–67 gibi proliferasyon indeksleri, 18q gibi delesyonlar standardize olmamış, ancak çalışmalarda kullanılan prognostik indeksler bulunmaktadır(2,16).

2.1.8.Tedavi

2.1.8.1.Cerrahi

Kolorektal kanserlerde primer küratif girişim cerrahidir. Poliplerde polipektomi, tutulan barsak segmentine göre en bloc rezeksiyon ve lenfadenektomi yapılan ameliyat şekilleridir. Polipektomi patolojisinde muskularis mukoza tutulumu veya penetrasyonu varsa cerrahi girişim gerekliliği vardır. Cerrahi girişimlerde en bloc rezeksiyonlar bağlanacak damar pedinküllerine göre yapılır. Çekum tutulumunda sağ hemikolektomi, çıkan ve transvers kolonda genişletilmiş sağ hemikolektomi, inen kolonda sol hemikolektomi uygulanır. Rektum kanserinde distal yerleşimli tümörlerde abdominoperineal rezeksiyon ve kalıcı kolostomiyi içeren Miles operasyonu uygulanır. Diğer rektum tümörlerinde low anterior rezeksiyon operasyonu yapılır. Son yıllarda cerrahi yaklaşımda mezorektumun tümüyle çıkartılmasının gerekliliği üzerinde durularak total mezorektal eksizyon standart hale gelmiştir. Tüm bu cerrahi girişimler sırasında proksimal, distal ve lateral cerahi sınırların temiz olması oldukça önemlidir (17).

Cerrahi sırasında -özellikle evre II kolorektal kanserlerin doğru bir şekilde belirlenebilmesi için- AJCC ve CAP en az 12 lenf düğümünün çıkarılmasını tavsiye etmektedir. Çıkartılan lenf düğümü sayısı hastanın yaşı, cinsiyeti, tümör derecesi ve yerine göre değişebilir (18–20). Cerrahi rezeksiyon genişliği de çıkartılan lenf düğümleri üzerinde etkide bulunabilmektedir. Apikal lenf düğümü, vasküler pedinkül apeksinde damar ligasyonuna 1cm yakınlıkta en proksimal lenf düğümüdür. Apikal lenf düğümü tutulumu ile olumsuz sonlanım arasında anlamlı bir ilişki vardır (21,22).

%70–80' lere ulaşan rezeksiyon oranlarına rağmen hastaların yaklaşık yarısına yakını nüks ve metastaz bulgularıyla karşımıza gelmektedir. Bu sebeple daha fazla hastada kür sağlamak amaçlı ek tedaviler gündeme gelmiştir.

2.1.8.2. Adjuvan Kemoterapi

Kolon kanseri bulunan 119363 hastanın 1991–2000 arası verilerinin İzleme, Epidemiyoloji ve Sonlanım Sonuçları (Surveillance, Epidemiology, and End Results; SEER) verilerine göre 5 yıllık sağkalım hızlarının evrelere göre yüzdeleri şu şekildedir: EvreI: %93.2, EvreIIA: %84.7, EvreIIB: %72.2, EvreIIIA: %83.4, EvreIIIB: %64.1, EvreIIIC: %44.3, EvreIV: %8.1 (23). Bu verilerden anlaşıldığı üzere evre ile prognoz arasında bir ilişki bulunmamasının-diğer bir ifadeyle Evre IIIA hastaların sağkalım yüzdelerinin Evre IIB olarak sınıflandırılan hastalık grubundan daha yüksek olmasının-içlerinde önceki hasta gruplarından daha fazla sayıda adjuvan tedavi kullanılmasınında eşlik ettiği, bir takım faktörlerle ilişkili olabileceği düşünülmüştür (24). Cerrahi tedavi kısmında bahsedilenlerle birlikte bu bilgiler birleştirildiğinde, daha fazla sayıda hasta için sağkalımı artırmak amaçlı adjuvan kemoterapinin kaçınılmaz olduğu gerçeği ortaya çıkmaktadır. Kolon kanserli hastalarda operasyon sonrası adjuvan kemoterapinin bugüne kadar tarihi gelişimine kısa bir göz atmakda fayda olacaktır.

1980'li yıllara kadar piyasada bulunan nitrozürelerle yapılan çalışmalarda adjuvan kemoterapinin yararsız olduğu ve toksisitelerinin fazla olduğu şeklinde idi (25). Daha sonra perioperatif dönemde portal vene 5FU uygulanması ile ortalama yaşam süresinde düşükte olsa iyileşme olduğu görüldü (26). 80'li yılların sonuna gelindiğinde Kuzey Amerika grubu tarfından yapılan bir çalışmada kolon kanserli hastalara post-op dönemde adjuvan levamizole 5FU eklenmesinin survey farkı getirdiği ortaya kondu(27). Daha geniş kapsamlı çalışmalar bundan sonra başlatıldı. Yine Kuzey Amerika grubu tarafından başlatılan INT 0035 çalışmasına, çoğunluğu evre III olan 1296 hasta alındı. Cerrahiye karşı 12 ay levamisol, 12 ay 5FU/levamisol gruplarının olduğu çalışmada 5FU kolunda nüks riskinde %41, mortalite riskinde %33 azalma görüldü(28). Bunu takiben Amerikan Ulusal Kanser Ensisitüsü Evre III (Duke's C) hasta grubunda 12 ay 5FU/ Levamisol tedavisini standart tedavi olarak önerdi (1990-NIH-Consensus Panel) (29). Bundan sonraki çalışmalar levamisol yerine leucoverinin konulması ile ilgili karşılaştırmalı çalışmalar olmuştur. Bu ilk çalışmalarda leucoverinin değişik dozları karşılaştırıldı. 1995 yılında yayınlanan IMPACT çalışmasında 5FU/leucoverinin sonuçlarının 5FU/Levamizole eşdeğer olduğu gösterildi (30). Daha

sonraki dönemlerde haftalık yüksek doz leucovorin (LV) ile aylık düşük doz LV şemalarının eşit etkinlikte olduğu görüldü. 1998 yılında yapılan İntergroup çalışmasında 5 FU+Levamisol'e karşı 5FU+düşük doz LV, 5FU+yüksek doz LV, 5FU+LV+Levamisol karşılaştırldığı çalışmada 6 aylık 5FU+LV şemalarının 12 aylık 5Fu+Levamisol şemasına eşit etkinlikte olduğu görüldü (31). Yine 1998 yılında yapılan NSABP-C05 çalışmasında tedaviye immünomodülatör olarak interferon eklenmesinin ek katkı sağlamadığı, toksisiteyi artırdığı sonucuna varıldı (32). Quasar- 1 çalışmasında da yüksek doz LV ve düşük doz LV karşılaştırıldı. Aynı çalışmada 5FU/LV'e levamisol eklenmesinin ek katkı getirmediği gösterildi (33). Takip eden dönemlerde bolus ve infüzyonel 5FU uygulamalarının karşılaştırmalı çalışmaları yapıldı. Bu çalışmalrın hepsinin adjuvan tedavide katkısının olduğu gösterildi. Bunlardan bir tanesi ve en iyi bilineni Roswell Park rejimidir. Geçmişte yoğun olarak kullanılan bu rejimde; haftalık 5FU(500 mg/m^2) + FA(500mg/m^2) 6 haftalık tedaviyi takiben 2 hafta ara olmak üzere uygulanan 4 kür şeklinde idi. Ardından gelen ve günümüz pratiğinde en fazla kullanılan rejim Mayo klinik protokolüdür. Bu rejimde 5FU 425 mg/m^2+FA 20 mg/m^2 1.ve 5. günler arası/ 4–5 haftada bir 6 kür şeklinde idi. Bu iki rejimin toksisite profilleri farklıdır. Haftalık şema Roswell Park rejiminde ishal daha şiddetli iken, Mayo klinik rejiminde myelosupresyon ve oral mukozit daha yaygındır. 2000'li yıllarla birlikte infüzyonel 5FU rejimleri pratik uygulamaya girmeye başladı. İnfüzyonel rejimlerin başlıcaları PVI (Protracted Venous Infusion), de Gramont, Alman AIO rejimleridir. PVI rejiminde 12 hafta boyunca uygulanan 5 FU'nun 6 kür uygulanan FUFA klasik rejimine eşdeğer olduğu gösterildi (34,35).

5FU/LV kombinasyonunun yararı gösterildikten sonra üçlü ilaç kombinasyonları ile daha fazla hastada daha iyi cevabı hedefleyen çalışmalar başlatıldı. İrinotecan ile yapılan ilk çalışmada Roswell Park rejimi ile IFL (irinotecan 120mg/m^2, 5FU 500mg/m^2 Ca leucovorin 20 mg/m^2 4 hafta haftada bir ilaç, 2 hafta ara) rejimi karşılaştırıldı. Saltz ve arkadaşları tarafından yürütülen bu çalışma da yapılan ara analizlerde mortalitenin IFL rejimi lehine kötü çıkması (% 2.2 vs % 0.8) ve toksisitesinin fazla olması sebebi ile çalışma erken sonlandırıldı. Bunu takiben yapılan PETACC–3 çalışmasında hastalıksız yaşam süresinde kısmi iyileşme olmasına rağmen

genel sağkalıma katkısının olmaması sebebi ile ayrıca toksisitesinin fazla olması sebebiyle irinotekanın dâhil edildiği üçlü kombinasyonlardan vazgeçildi (36).

Irinotekanla elde edilemeyen başarı sebebi ile başka üçlü kombinasyon araştırmaları yapılmıştır. Oxaliplatin ile ilgili çalışmalar bundan sonra gelmiştir. Bu ajanla ilgili olan ve günümüz kolon kanseri adjuvan tedavisininin standardını belirleyen çalışma MOSAIC çalışmasıdır. İnfüzyonel 5FU ve LV ile aynı rejimin oxaliplatinle birlikte 6 ay boyunca 2 haftada bir uygulanan kombinasyonuyla (FOLFOX) karşılaştırmalı tedavi edilen 2219 hastayı içeren bu çalışmada hastaların % 40'ı evre II, %60'ı evre III idi. Çalışmanın sonunda her iki grup arasında genel sağkalımda fark olmasa da, FOLFOX kolu lehine 3 yıllık hastalıksız sağkalım avantajı bildirilmiştir (5 FUve LV için %78,2, FOLFOX için% 72.9, risk oranı (HR) 0,77, % 95 CI:0.65-0.92, p=0.002). Bu çalışmada sonlanım noktası olarak 3 yıllık hastalıksız sağkalım seçilmiştir, çünkü 17400'den fazla hastanın yakın tarihli bir retrospektif analizi, 3 yıllık hastalıksız sağkalımın konvansiyonel 5 yıllık genel sağkalıma eşdeğer olduğunu göstermiştir (37). Ancak bu çalışmanın 2007 yılında yayımlanan 6.yıl analizinde hastalıksız yaşam süresinde varolan yaklaşık % 5'lik fark % 3,8'e düştü ve istatistikî anlamını kaybetti. Ancak nüks riskinde azalma evre II için % 18, evre III için % 24 olarak devam etmektedir (38).

Kombinasyon rejimlerinden bir tanesi de NSABP-C07 çalışmasıdır. Burada FLOX rejimi ile (oxaliplatin 85 mg/m^2 1. 3. 5. haftalar 8 haftada bir toplam 3 siklus + FULV) FULV rejimlerinin karşılaştırması yapıldı. 3 yıllık hastalıksız sağkalım % 76.1'e karşı % 71.8 olarak bulundu (39).

2007 yılına gelindiğinde hastaların parenteral değilde oral kullanabileceği şemalar üzerindeki çalışmalar yayınlanmaya başlandı. Bir oral antimetabolit olup karaciğerde karboksilesteraz ve sitidin deaminaz, periferik doku ve tümör dokusunda timidin fosforilaz ile aktif metaboliti olan fluorouracile çevrilen önilaç kapasitabinle yapılan çalışmada 1987 evre III tümörü olan hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. X-ACT diye isimlendirilen bu çalışmada kapasitabin 2500 mg/m^2/gün 14 gün kullanıp bir hafta ara verilecek şekilde kullanıldı. Karşı kolda ise klasik Mayo klinik rejimi (bolus 5 FU

ve LV) alan hastalar vardı. Çalışma 3 yıllık hastalıksız sonlanım noktasındaki eşitliği göstermek üzere dizayn edilmişti. Kapesitabin kolu bu sonlanım noktasında üstün olma eğilimi göstermiştir (%64.2'ye %60,6, HR:0.87, %95 CI: 0.75–1.00, log rank p=0.0526). Yine aynı ajanla yapılan XELOXA çalışmasında her iki rejiminde eşit etkinlikte olduğu gösterildi. Ancak XELOX kolunda nötropeni ve stomatitin fazla olduğu görüldü (40,41). Ancak şu an için oral kapesitabinin ülkemizde opere kolon kanserli hastalarda adjuvan kullanımda ruhsatlı olmadığını hatırlatmakta fayda var.

Şu an gelinen noktada standarda yerleşmiş FOLFOX veya XELOX rejimleriyle bunlara hedefe yönelik ajanların eklendiği karşılaştırmalı çalışmalar devam etmekte olup yakın bir zamanda açıklanmaları beklenmektedir. Bu çalışmaların bazıları şunlardır:

AVANT: FOLFOX-4 vs XELOX-Avastin

NSABP-C08: mFOLFOX 6 vs MFOLFOX 6+ Bevasizumab

PETACC- 8: FOLFOX vs FOLFOX + Cetuximab

GISCAD: FOLFOX 3ay vs 6 ay

2.1.8.3. Metastatik Hastalık Tedavisi

Kolorektal kanser tanısı konulan hastaların yaklaşık olarak % 50-60'ında metastazlar gelişecektir (42). Kolorektal kanser hastalığı bulunan hastaların %15–25 inde senkron karaciğer metastazları olabilmektedir. Metastatik hastalık daha sık olarak kolorektal kanserin tedavisini takiben metakron olarak gelişir ve karaciğer sık tutulan bir organdır(42,43). Bu kanserden ölen hastalara yapılan otopsilerde yarıdan fazla hastada karaciğer metastazları saptandığı ve bu hastaların çoğunluğunun ölüm nedeninin karaciğer hastalığı olduğu belirlenmiştir (44). Karaciğeri takiben metastaz yerleri akciğer ve abdominal peritoneal alanlardır.

Metastatik evre hastalıkta tedavi, hastalığın yaygınlığına, hastanın yaşına, performansına, eşlik eden hastalıkların bulunup bulunmadığına göre kür (şifa) veya palyatif amaçlı olabilir. Sadece karaciğer veya akciğer metastazlarında R0 rezeksiyon yapılan vakalarda kür şansı sağlanabilir. Yapılan çalışmalarda karaciğer metastazlarının çıkarılması için cerrahi uygulanan seçilmiş hasta gruplarında tam şifanın mümkün olduğu ve bu durumdaki birçok hasta içinde hedefin bu olması gerektiği gösterilmiştir. Bu gup hasta için 5 yıllık yaşam sanşları % 30–40 arasında iken, cerrahi girişim yapılmayan metastatik karaciğer hastalarında ise sağkalım hızlarının % 0'a yaklaştığı gösterilmiştir (42,45). Başlangıçta rezeksiyon için uygun olmayan hastalar için metastaz boyutlarını küçültmek üzere neoadjuvan kemoterapi uygulamaları daha fazla kullanılmaya başlanmıştır. Bu durumdaki yaklaşık % 10–30 hastada rezeksiyon mümkün olmaktadır. Tedaviye yeni giren biyolojik ajanların (bevasizumab, setuksimab) tedavilere ek olarak rezeksiyon ve sağkalım oranlarını artırdıkları görülmüştür(46,47).

Metastatik hastalık tablosu akciğerde de ortaya çıkabilmektedir. Hepatik arteryel infüzyon tedavisi istisna tutulacak olursa yukarıda karaciğer metastazı için bahsedilen tedavi yöntemleri akciğer metastazları içinde geçerlidir. Birçok abdominal/peritoneal hastalıkta tedavinin temel amacı genellikle palyatiftir (48,49).

Metastatik hastalık için kullanılan ilaçlar şöyle sıralanabilir: 1) Floroprimidinler (5 FU, kapesitabin, UFT), 2) Topoizomeraz-I inhibitörleri (irinotecan), 3) Platin deriveleri (oksaliplatin), 4) Timidilat sentetaz inhibitörleri (raltitrexet), 5) Vasküler endotelyal büyüme faktörü(VEGF) ve epidermal büyüme faktörü(EGF) reseptörlerinin aktivitelerinin inhibisyonunu gerçekleştiren biyolojik ajanlar (sırasıyla bevasizumab, setuksimab ve panitumumab). Amerika Birleşik Devletlerin'de NCCN (National Comprehensive Cancer Network) rehberine göre metastatik hastalıkta 1. Basamakta kullanılacak kombinasyon tedavileri bevasizumab ile birlikte uygulanacak olan FOLFIRI, FOLFOX veya XELOX olarak belirtilmektedir. 1. seri tedavi sonrası gelişen progresyon durumunda 2. seri seçim olarak daha önce kullanılmamış kemoterapi rejimi veya setuksimab ile birlikte irinotecan olarak önerilmektedir. Bu kombinasyon rejimi 3. basamak tedavi olarakta önerilmekte olup, ayrıca panitumumab tek ajan olarak 3. basamak tedavide uygulanabilmektedir. Ancak ülkemizde henüz panitumamab

bulunmamaktadır. Agresif başlangıç tedavisini tolere edemeyecek hastalar için NCCN klavuzu tek ilaç olarak kapesitabin, tek başına ya da bevasizumabla birlikte bolus veya infuzyonel 5 FU/FA tavsiye etmektedir. İşlevsel durumda olumlu yönde hiç değişme olmayan metastatik kanserli hastalar en iyi destek tedavisine alınmalıdır(50).

2.1.8.4. Tedaviden Sonraki İzleme

Kolorektal kanserde küratif tedavi sonrası rekürrensler genellikle ilk 3 yılda ortaya çkmaktadır (51). Ancak potansiyel küratif tedavi sonrasında hastaların izlenmesine yönelik stratejiler konusunda tartışmalar devam etmektedir. Klinik muayene ve anamnez ilk 2 yıl 3–6 ayda bir, daha sonraki yıllar toplam 5 yıl için 6 ayda bir; CEA(karsinoembriyonik antijen) başlangıçta ilk 2 yıl için her 3–6 ayda bir, daha sonraki dönemlerde klinisyen hastanın agresif küratif cerrahi için potansiyel aday olduğunu düşünüyorsa 5 yıl için 6 ayda bir yapılır. Ameliyat öncesi total kolonoskopi yapılamadı ise ilk 3–6 ay içinde, diğer durumlarda ilk yıl total kolonoskopi yapılır. Kolonda polipler yoksa 3 yıl sonra tekrarlanır, daha sonra 5 yılda bir kolonoskopik inceleme yapılır. İlk kolonoskopide polip var ve kolon poliplerden temizlenmişse 3 yılda bir yapılır. Aksi halde kolon poliplerden arındırılıncaya kadar 6–12 ayda bir kolonoskopi yapılmalıdır. Evre III hastalarda 3 yıl yılda bir toraks, abdomen ve pelvis bilgisayarlı tomografi incelemeleri; rekürrens riski yüksek olan evre II hastalığı bulunanlarada 3 yıl için her yıl düşünülebilir. Rezeksiyon yapılmış erken evrede tedaviden sonra izleme amaçlı, metastatik hastalığa ilişkin başka delil bulunmadıkça rutin olarak PET incelemesi tavsiye edilmemektedir (50).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Medikal Onkoloji Bilim Dalı'nda Aralık 2000-Aralık 2007 tarihleri arasında kolon kanseri nedeniyle tam rezeke edilip, patolojik olarak evre II-III bulunan adjuvan kemoterapi uygulanan hastalar dahil edildi. Rektum kanseri (anal verge'nin en az 15 cm üstüne kadar olan lezyonlar) olan hastalar, tanı anında metastatik evrede olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Metastaz taraması operasyon öncesi bilgisayarlı tomografi ile yapıldı veya operasyon öncesi yapılmayanlar tedavi öncesi aynı yöntemle değerlendirildi. Evrelemede daha önce bahsedilen evreleme sistemlerinde American Joint Committee on Cancer TNM sistemi kullanıldı. Hastalara ait bilgiler retrospektif olarak Medikal Onkoloji Bilim Dalı hasta dosya arşivi ve hastahanenin dosya arşivinden elde edildi.

Hastalar evrelerine göre 2 farklı kemoterapi şemasından bir tanesini almışlardı (FUFA/FOLFOX–4). Uygulama şeması planları FUFA için 5 FU 425 mg/m^2 1. ve 5. günler arası FA 20 mg/m^2 1. ve 5 günler arası 28 günde bir toplam 6 kür şeklinde idi. FOLFOX–4 için oksaliplatin 85 mg/m^2 1.gün 2 saatlik infüzyon, FA 200 mg/m^2 Y setiyle oksaliplatin ile birlikte 2 saatlik infüzyon 1. ve 2. gün, 5 FU 400 mg/m^2 intravenöz bolus 1. ve 2. gün, 5 FU 600 mg/m^2 22 saatlik infüzyon 1. ve 2. gün her 14 günde bir toplam 12 kür şeklinde idi.

Adjuvan kemoterapinin toksisite profili National Cancer Institute (NCI) tarafından yayınlanan Common Terminology Criteria for Advers Events Version 4,0'a göre değerlendirildi. Bu kriterlere göre grade 1 skorlama asemptomatik veya hafif semptomları, grade 2 skorlama orta derecede semptomları, grade 3 skorlama ciddi veya medikal olarak önemli olan hayatı tehdit etmeyen acilen müdahaleyi gerektirmeyen veya uzamış hastane yatışını gerektirmeyen semptomları, grade 4 skorlama hayatı tehdit edici ve acil müdahale gerektiren septomları grade 5 skorlama advers olaylara bağlı ölümleri ifade etmektedir (52).

3.1. İstatistikî Analiz

Çalışmamız sonunda elde edilen bulgular istatistikî olarak değerlendirildi. Bulguların ortalama değerleri (±) ve standart sapmaları (X ±SD) olarak ifade edildi. İstatiksel değerlendirmeler, bilgisayar ortamında SPSS 11.5 for Windows bilgisayar programı kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya Aralık 2000– Aralık 2007 arası takip edilen toplam 51 hasta alındı. Bilgilerine tam ulaşılamayan 11 hasta çalışma dışı bırakıldı. Hastaların 33'ü (%64.7) erkek, 18'i (%35.3) kadındı. Hastaların yaş ortalamsı 58.6 ± 11.1 idi. En genç hasta 37 yaşında bayan hasta, en yaşlı hasta ise 80 yaşında erkek hasta idi. Hastaların 33'ü (%64.7) evre II, 18'i (%35.3) evre III idi. Kanserlerin kolonda lokalizasyonları ise şu şekilde idi: çıkan kolon 17 hasta (%33.3), transvers kolon 5 hasta % (9.8), inen kolon 29 hasta (% 56,9). Hastalara ait demografik özellikler tablo 1'de toplu halde gösterilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 51 hastanın 11 tanesi (% 21.6) ya herhangi bir kemoterapi almamış ve/veya kendilerine kemoterapi önerilmemişti. 30 hasta (% 58.8) FUFA kemoterapi rejimini almış olup, geriye kalan 10 hasta (% 19.6) FOLFOX rejimini almıştı.

FUFA tedavisi alan hastaların yaş ortalaması 58.3±11.08 idi. FUFA tedavisini alan toplam 30 hastanın 1 tanesi (%3.3) 1 kür , 1 tanesi (%3.3) 2 kür, 1 tanesi (%3.3) 3 kür, 3 tanesi (%10) 4 kür geriye kalan 24 hasta ise (%80) 6 kür kemoterapi alabilmişlerdi. Diğer bir ifade ile hastaların % 80'i başlangıçta planlanan kemoterapiyi tam olarak alabilmişlerdir. FUFA tedavisi alan hastaların aldığı toplam kür sayısı 162 iken, ortalama kür sayısı 5.4±1.3 idi. Yan etkiler açısından değerlendirildiğinde FUFA tedavisi alan hastaların 26'sında (%86.7) mukozit görülmezken 1 hastada (%3.3) grade1–2, 3 hastada (%10) grade 3–4 mukozit görülmüştür. Tedavi ile ilişkili nötropeni açışından değerlendirildiğinde 29 hastada (%96.7) nötropeni görülmezken, 1 hastada (%3.3) grade3–4 nötropeni görülmüş ve bu hastada nötropenik ateş tespit edilmiştir. FUFA tedavisi alan hastaların hiç birisinde tedavi ile ilişkili ölüm görülmemiştir. Yine aynı tedaviyi alan hastaların 19'unda (%63.3) hiç ishal görülmezken, 10 (%33.3) hastada grade 1–2, 1 hastada (%3.3) grade 3–4 ishal görülmüştür.

FOLFOX tedavisini alan hastaların yaş ortalaması 53±9.78 idi. FOLFOX tedavisi alan 10 hastanın aldığı toplam kür sayısı 104 iken ortalama kür sayısı 10.4±3.37 idi. Bu tedaviyi alan hastalardan 2 tanesi (%20) 4 kür, 8 tanesi (%80) 12 kür tedavi

almıştı. Diğer bir ifade ile hastaları % 80'i başlangıçta planlanan tedaviyi alabilmişlerdir. Yan etkiler açısından değerlendirildiğinde FOLFOX tedavisi alan hastaların hiç birisinde mukozit görülmemiştir. Tedavi ile ilişkili nötropeni açısından değerlendirildiğinde 4 hastada (%40) hiç nötropeni görülmezken, 4 olguda (%40) grade1–2 nötropeni, 2 hastada (%20) grade 3–4 nötropeni görülmüştür. Bu hastaların hiç birinde nötropenik ateş tespit edilmemiştir. FOLFOX tedavisi alan hastaların 8'inde (%80) tedavi ile ilişkili nöropati görülmezken 2 hastada (%20) herhangi bir derecede nöropati tespit edilmiştir. FOLFOX tedavisi alan hastaların 9'unda (%90) hiç ishal görülmezken 1 hastada (%10) grade 3–4 ishal görülmüştür. Tedavilerle ilişkili toksisite bilgileri tablo 2'de toplu halde gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri ve aldıkları kemoterapi rejimleri

Olgu	Cinsiyet	Yaş	Lokalizasyon	Evre	Tedavi
1	Erkek	49	Çıkan kolon	2	FUFA
2	Erkek	60	Çıkan kolon	2	FUFA
3	Erkek	48	İnen kolon	3	FUFA
4	Kadın	37	Çıkan kolon	3	FOLFOX
5	Erkek	57	İnen kolon	2	FUFA
6	Erkek	57	Çıkan kolon	2	FUFA
7	Erkek	62	İnen kolon	2	Almadı
8	Erkek	74	İnen kolon	2	Almadı
9	Kadın	58	Transvers kolon	3	FOLFOX
10	Erkek	75	Transvers kolon	2	Almadı
11	Erkek	60	Çıkan kolon	3	FOLFOX
12	Erkek	74	Transvers kolon	3	FUFA
13	Kadın	62	İnen kolon	2	Almadı
14	Kadın	60	İnen kolon	3	FOLFOX
15	Erkek	74	İnen kolon	2	Almadı
16	Kadın	53	Transvers kolon	2	FUFA
17	Erkek	52	İnen kolon	2	FUFA
18	Kadın	52	İnen kolon	3	FOLFOX
19	Erkek	56	Çıkan kolon	3	FOLFOX
20	Erkek	74	İnen kolon	2	FUFA
21	Kadın	40	İnen kolon	3	FOLFOX
22	Kadın	63	Çıkan kolon	3	FOLFOX
23	Kadın	65	Çıkan kolon	3	FOLFOX
24	Erkek	45	Çıkan kolon	3	FOLFOX
25	Erkek	58	Çıkan kolon	3	FUFA
26	Kadın	53	Transvers kolon	2	Almadı
27	Erkek	66	Çıkan kolon	2	Almadı
28	Erkek	42	İnen kolon	2	FUFA
29	Erkek	80	İnen kolon	2	Almadı
30	Kadın	45	İnen kolon	2	Almadı
31	Erkek	73	Çıkan kolon	3	FUFA

32	Kadın	50	İnen kolon	2	Almadı
33	Erkek	47	İnen kolon	2	FUFA
34	Erkek	50	İnen kolon	2	FUFA
35	Erkek	45	Çıkan kolon	2	FUFA
36	Kadın	75	Çıkan kolon	3	FUFA
37	Erkek	78	İnen kolon	2	FUFA
38	Kadın	39	İnen kolon	3	FUFA
39	Erkek	62	Çıkan kolon	2	FUFA
40	Erkek	54	İnen kolon	3	FUFA
41	Erkek	53	Çıkan kolon	2	FUFA
42	Kadın	58	İnen kolon	2	FUFA
43	Erkek	64	İnen kolon	3	FUFA
44	Erkek	47	İnen kolon	2	FUFA
45	Erkek	61	İnen kolon	2	FUFA
46	Erkek	70	İnen kolon	3	FUFA
47	Kadın	50	İnen kolon	2	FUFA
48	Kadın	60	İnen kolon	2	FUFA
49	Erkek	60	İnen kolon	2	FUFA
50	Kadın	80	İnen kolon	2	FUFA
51	Erkek	63	Çıkan kolon	3	Almadı

Tablo 2. Hastaların aldıkları kür sayısı ve yan etki verileri.

Olgu	Kür sayısı	Mukozit	Nötropeni	Nöropati	İshal
1	6	Yok	Yok	Yok	Yok
2	4	Yok	Yok	Yok	Grade 1-2
3	4	Yok	Yok	Yok	Yok
4	4	Yok	Yok	Yok	Yok
5	4	Yok	Yok	Yok	Yok
6	6	Grade 3-4	Yok	Yok	Grade 1-2
7	0	Yok	Yok	Yok	Yok
8	0	Yok	Yok	Yok	Yok
9	12	Yok	Grade 1-2	Grade 1-2	Yok
10	0	Yok	Yok	Yok	Yok
11	4	Yok	Yok	Yok	Yok
12	6	Yok	Yok	Yok	Yok
13	0	Yok	Yok	Yok	Yok
14	12	Yok	Grade 1-2	Yok	Yok
15	0	Yok	Yok	Yok	Yok
16	6	Yok	Yok	Yok	Yok
17	6	Grade 3-4	Grade 3-4	Yok	Yok
18	12	Yok	Yok	Yok	Grade 3-4
19	12	Yok	Grade 1-2	Grade 1-2	Yok
20	6	Yok	Yok	Yok	Grade 1-2
21	12	Yok	Yok	Yok	Yok
22	12	Yok	Grade 1-2	Yok	Yok
23	12	Yok	Grade 3-4	Yok	Yok
24	12	Yok	Grade 3-4	Yok	Yok
25	6	Yok	Yok	Yok	Yok
26	0	Yok	Yok	Yok	Yok
27	0	Yok	Yok	Yok	Yok
28	3	Yok	Yok	Yok	Yok
29	0	Yok	Yok	Yok	Yok
30	0	Yok	Yok	Yok	Yok
31	6	Yok	Yok	Yok	Grade 1-2

32	0	Yok	Yok	Yok	Yok
33	6	Yok	Yok	Yok	Grade 1-2
34	6	Yok	Yok	Yok	Grade 1-2
35	6	Grade 3-4	Yok	Yok	Grade 1-2
36	6	Yok	Yok	Yok	Yok
37	6	Yok	Yok	Yok	Yok
38	6	Yok	Yok	Yok	Yok
39	6	Yok	Yok	Yok	Grade 1-2
40	6	Yok	Yok	Yok	Grade 1-2
41	6	Yok	Yok	Yok	Yok
42	2	Yok	Yok	Yok	Yok
43	1	Yok	Yok	Yok	Yok
44	6	Yok	Yok	Yok	Yok
45	6	Grade 1-2	Yok	Yok	Grade 1-2
46	6	Yok	Yok	Yok	Yok
47	6	Yok	Yok	Yok	Yok
48	6	Yok	Yok	Yok	Grade 1-2
49	6	Yok	Yok	Yok	Yok
50	6	Yok	Yok	Yok	Yok
51	0	Yok	Yok	Yok	Yok

5.TARTIŞMA

Opere kolon kanserli hastaların adjuvan kemoterapi uygulamalarının sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirildiği bu çalışmanın sonucunda FUFA tedavisi alan hastalar yan etki bakımından değerlendirildiğinde; nötropeni ve nötropenik ateş dışında, planlanan tedavileri tamamlama, mukozit ve ishal oranları açısından bizim hastalarımızın tedaviye daha iyi uyum sağladıkları ve daha az yan etki ile karşılaştıkları görüldü. Oksaliplatin içeren FOLFOX rejimi ile tedavi edilen hastaların sonuçları yan etki açısından incelendiğinde; başlangıçta planlanan tedaviyi alma oranları, tedavi ile ilişkili diare oranları olağan sıklıkta olup (sırasıyla % 80, % 10), tedavi ile ilişkili nötropeni ve nötropenik ateş, ve nöropati açısından ise literatür bilgileriyle farklılıklar bulunmaktadır.

Le Dran'la 18. yüzyılda başlayıp 19. yüzyıl sonundada William Stewart Halsted tarafından seslendirilen ''kanser lokal ve bölgesel bir hastalıktır'' teorisi 20. yüzyılın ortalarına gelindiğinde Fisher taraıfından ortaya atılan ''kanser sistemik bir hastalıktır'' teorisi ile yer değiştirmeye başlamış olup bu teori ile birlikte daha konservatif cerrahi ve daha yaygın kemoterapi kullanılmaya başlamıştır. 1990 yılların başında ise kanserin lokal bir hastalık olmayıp, sistemik bir hastalık olduğunu ve bunun sadece lokal tedavilerle çözülemeyeceğini destekleyen ve meme kanserinde adjuvan kemoterapinin/hormonoterapinin rasyonelini oluşturan çalışmalar yayınlandı (53,61). Yine 1990'lı yıllarda rezeke edilebilen kolon kanserli hastalarda da adjuvan kemoterapi etkinliği gösterildi (28). Böylelikle adjuvan uygulamalarla ilgili kullanımlar daha da artarak devam etmiştir. Bizim kliniğmizde de opere kolon kanserli hastalarda adjuvan kemoterapi uygulamaları daha önce dahiliye kliniği bünyesinde yapılmakta iken, 2000 yılında Tibbi onkoloji bilim dalının kurulmasıyla güncel değişimlere uygun olarak yapılmaktadır.

Opere kolon kanserli evre III hastalar için primer cerrahiyi takiben 6 ay adjuvan kemoterapi yapılmasının gerek hastalıksız gerekse genel sağkalım üzerine anlamlı katkısının olduğu çok merkezli büyük randomize çalışmalarla gösterilmiştir. NCCN klavuzu panelide bu öneriyi desteklemektedir. Adjuvan tedavide standart

seçim (kategori-1) 5 FU/LV/oksaliplatindir (37,54). Diğer seçenekler şunlardır: tek ajan olarak kapesitabin (kategori 2A)(54) veya 5FU/LV (kategori 2A) (30,56).

Opere evre II kolon kanserli hastalarda ise tartışma söz konusu olup adjuvan kemoterapi standart değildir. Evre II-III kolon kanseri bulunan hastaları içeren 5 çalışmayı inceleyen bir metaanalizde adjuvan tedavinin faydasının çoğunun evre III hastalığı bulunanlarda olduğunu göstermektedir (30). Başka bir çalışmada ise 7 adet araştırmanın sonuçlarının birleştirilmesi ile ortaya çıkan analizde, 5 FU'ya dayalı adjuvan tedavi uygulanan erken evredeki kolon kanserli hastalarda genel sağkalımın, tedavi verilmeyen hasta gruplarıyla karşılaştırıldığında lenf nodu tutulumu olmayanlara (N0) kıyasla, bölgesel lenf nodu tutulumu olanlarda belirgin oranda fazla olması, adjuvan kemoterapinin faydasının lenf nodu sebebi ile daha yüksek riske sahip hastalarda aşikâr olduğunu ortaya koymaktadır (57). SEER veri tabanları kullanılarak yapılan analizde evre II hastalık için adjuvan kemoterapi uygulanan ve uygulanmayan hastalar karşılaştırıldığında 5 yıllık sağkalım açısından anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir (58).

Ancak yüksek riskli evre II hastalar için NCCN klavuzunda 5FU/LV, tek başına kapesitabin veya 5FU/LV/oksaliplatin (hepsi için kategori 2A) uygulanabileceği yönünde panel görüşü vardır. Yüksek riskli hastalar şunlardır: T_4 tümörü olanlar (evre IIB), az diferansiye histoloji (grade 3,4), peritümöral lenfovasküler tutulumu olanlar, başvuru anında bağırsak tıkanıklığı olanlar, lokalize perforasyonu olan T_3 lezyonlar, sınırları belirsiz yada pozitif olan lezyonlar, cerrahide yeterince örneklenmemiş lenf düğümü (12 lenf nodundan daha az, $T_{herhangi}$, Nx) içeren hastalar. Ancak şu an için yüksek riskli evre II hastalığa sahip hastaların adjuvan kemoterapiye cevap oranlarının, bu yüksek riski taşımayan evre II hastalarınkinden daha fazla olduğunu gösteren veri bulunmamaktadır(50,59). Evre II hastalığı bulunan hastalar için adjuvan tedavi kararı her hasta için bireysel bazda değerlendirilip, hasta ile olası etkinlik ve toksisiteler veriler ışığında konuşularak verilmelidir (59).

Kliniğimizde ve bu çalışma dahilindeki evre III opere kolon kanserli hastalarda adjuvan kemoterapi standart öneri ve uygulamamız NCCN kalvuzunda da kategori 1 de tavsiye edilen infüzyonel 5FU/LV/oksaliplatin (FOLFOX 4) şeklindedir. Oksaliplatinin adjuvan kullanımla ilgili ülkemizdeki ruhsatlı onayıyla birlikte bu tedavi başarı ile uygulanmaktadır. Kemoterapi şemaşı MOSAIC çalışmasında kullanılan şemanın aynısı olup 2 haftada bir toplam 12 kür şeklinde uygulanmaktadır (Oksaliplatin 85 mg/m^2 1.gün, LV 200 mg/m^2 2 saatlik infüzyon 1. ve 2. gün, 5 FU 400 mg/m^2 bolus 1. ve 2. gün, 5 FU 600 mg/m^2 22 saatlik infüzyon 1.ve 2. gün). Oksaliplatinin 5 FU/LV ile kombine edildiği ve daha öncede bahsedildiği üzere NSABP C07 çalışmasında adjuvan tedavide etkinliği gösterilmiş olan FLOX rejimi bu grup hastalarımızda bolus uygulamalar sebebi ile daha fazla ortaya çıkabilecek diyare dehidratasyon sebebiyle tercih edilmedi ve hiç bir hastada kullanılmadı. Bu grup ve bu çalışmamızdaki hastalarımız için NCCN önerilerinde adjuvan kullanımda kategori 2A ile önerilen ve daha önce bahsedildiği gibi X-ACT çalışmasında etkinliği gösterilen oral ajan kapesitabin henüz ülkemizde adjuvan tedavide endikasyonu bulunmadığı için önerilmemiş ve kullanılmamıştır.

Bu çalışma dahilindeki Evre II opere kolon kanserli hastalarımıza NCCN klavuzlarında belirtildiğine benzer şekilde rutin kemoterapi önerilmemiştir. SEER veri tabanlı sağkalım analizleri de sağkalım açısından evre II kolon kanserli hastalarda tedavi alanlarla almayanlar arasında fark göstermemesi bizim uygulamalarımızı destekler mahiyettedir. Öte yandan bu gruptaki hastalar için yüksek risk grubu olarak belirltilen gruplara hasta ve yakınları ile görüşülerek tedavinin getirebileceği etkinlik ve yan etki bildirilerek tedavi önerilmiştir. Bu grupta olan hastalarımızda tedavi alması uygun görülenlere klasik Mayo rejimi 5 FU/LV uygulanmıştır. Bu uygulamamız NCCN klavuzlarına uygundur. Ancak yine aynı klavuzda bu grup hastalar için kullanılabilecek rejimler içinde gösterilen oral kapesitabin, 5 FU/LV/oksaliplatin kombinasyonu ülkemizde çalışmanın başladığı tarihte de ve günümüzde de adjuvan tedavide onaylı olmadığı için önerilmemiş ve kullanılmamıştır. Evre II'deki hastalardan hangisinin adjuvan kemoterapiden fayda göreceğini belirlemeye yönelik çalışmalar devam etmekte olup, ülkemiz içinde veri

tabanlarının oluşturularak bu durumdaki hastaların tesbiti etkinlik-maliyet açısından oldukça önemli olacaktır.

Adjuvan kemoterapi uygulamalarında en önemli sorun hastaya verilen tedaviyle beraber ortaya çıkacak erken ve geç dönem yan etkilerdir. Bu tedaviye uyumu ve maliyet-etkinliği etkiliyecektir. Opere kolon kanserli hastalarda bugün standart olan adjuvan kemoterapi programı 5FU/LV tedavisinin temeli 1997 yılında Mayo klinik tarafından bildirilen yayına dayanır (62). Bu aşamaya gelinmeden önce yine aynı klinik tarafından metastatik kolorektal kanserli hastalarda 5 FU bazlı kemoterapi çalışması yayınlandı. 1989 yılında yayınlanan çalışmada 5 FU dozu 375 mg/m^2/gün idi. Daha sonra doz artırılarak 425 mg/m^2/gün'e çıkıldı ve rutin hale geldi (425mg/m^2/gün 5 FUx5 gün, 20 mg/m^2/gün LVx5 gün). 70 hastanın dahil edildiği ve adjuvan tedavi için ilham olan 1989 yılında yayınlanan yukarıda bahsedilen çalışmada % 26 oranında ciddi stomatit ve % 14 oranında ciddi diyare rapor edildi (63). Yine aynı klinik tarafından bu çalışmanın ardından bildirilen 2 çalışmada yine metastatik evre kolorektal kanserli hastaları içermekte idi. Bu çalışmaların ilkinde 91 hasta standart doz 5FU/LV aldı. % 28 oranında ciddi mukozit, % 19 oranında ciddi diyare, 1 adet de tedavi ile ilişkili ölüm bildirildi. % 15 hasta tedavi ile ilişkili toksisitelerin tedavisi için hastaneye yatırılmaları gerekli oldu (64). Bu çalışmaların 2. sinde ise 183 hasta alınmış ve aynı kemoterapi rejimi uygulanmış. Ciddi stomatit oranı % 24, ciddi diyare oranı % 18 olarak bildirilmiş olup, % 21 hasta için ise hospitalizasyon gerekli olmuştur (65).

Mayo kliniğin yayınladığı opere kolon kanserli hastalarda adjuvan kullanımla ilgili çalışmada ise toplam 158 hastayı çalışmaya dâhil etmişler. Evre II-III yüksek riskli hastaların olduğu bu çalışmada standart Mayo rejimi alan hastalarda grade 3–4 mukozit % 36, grade 3–4 diare oranları % 24 olarak rapor edilmiştir. Bu çalışmada % 7 oranında hasta 2. siklus kemoterapiyi toksisite sebebi ile alamamıştır. Geri kalan 146 hastanın ise sadece % 51'i başlangıçtaki dozu veya bu dozun % 80'ini 2. siklusta alabilmişlerdir. Buradanda anlaşılacağı üzere hastaların önemli bir kısmında doz redüksiyonuna ihtiyaç duyulmuştur (62).

NSABP C-05 çalışmasında opere kolon kanserli Dukes evre B, C olan hastaların katıldığı adjuvan çalışmada 2176 olgu dahil edilmiş. Hastalar 5 FU/LV ile 5 FU/LV+interferon alfa 2a (IFN) kollarına ayrılmış. Her iki kola da 1088 hasta alınmış. Bu çalışmanın IFN kolu tedavisi ile ilgili sonuçlarının analizlerine şu anki adjuvan uygulamalarımızda yeri olmadığı için değinilmemiştir. Fakat genel bir ifade ile yazarların da belirttiği gibi 5 FU/LV'ne IFN eklenmesi ek bir yarar getirmediği gibi toksisiteyi artırmıştır. Bu çalışmada 5 FU dozu 370mg/m^2 5 gün üst üste, LV dozu 500 mg/m^2 5 gün üst üste 28 günde bir şeklinde planlanmış. Bu çalışmada grade 3 veya daha fazla diyare görülme oranı % 28.8 olarak bulunmuş olup grade 3 bulantı ise % 6.3 hastada tespit edilmiş. Çalışmada derecesinden bahsedilmemekle beraber % 16.6 hastada stomatit tespit edilmiştir. Diare oranları açısından Mayo klinik orijinal çalışmasına benzer oranlar tespit edilmekle birlikte, stomatit oranları ise belirgin olarak düşüktür. Bu çalışmada grade 3 veya daha fazla granulositopeni oranı % 31.3 olarak tespit edilmekle birlikte grade 3 veya daha fazla ateş ancak % 0,07 hastada tespit edilmiştir. % 43.8 oranında herhangi bir grade asteni tespit edilmiştir. Hastalar % 88.5'i başlangıçta planlanan kemoterapiyi almış, hastaların % 61.9'u başlangıçta planlanan 5 FU dozunun % 90 veya daha fazlasını almış. 124 hasta toksik etkiler sebebi ile tedaviyi tamamlayamamıştır(32).

Ortaya çıkan 5 FU'ya bağlı bu toksisiteleri önceden gösterebilecek hasta karakterleri üzerine yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Stein ve arkadaşlarının Mayo klinik toksisite raporlarından elde ettikleri sonuçların analizinde yaş ve bayan cinsiyetin ciddi toksisitelerin ortaya çıkmasında bağımsız birer prediktör olduğunu ortaya koymuşlardır. % 58 oranında 70 yaşın üstündeki ve % 56 oranında kadın hasta ciddi toksisite ile karşı karşıya kalmışlardır. 70 yaş üzerindeki kadınların % 81'i en az 1 tane ciddi toksisite yaşamışlardır. Performans ile toksisite arasında ilişki saptanmıştır (66). Zalcberg ve arkadaşları da benzer şekilde kadın cinsiyet ve artan yaşın toksisiteyi öngörme açısından prediktif birer faktör olduğu üzerinde durmuşlardır (67). Benzer bulgular de Gramont, Weinerman, Tepper ve arkadaşları tarafından da belirtilmiştir (68,69,70).

Bizim çalışmamızdaki hastaların 33'ü (%64.7) evre II, 18'i (%35.3) evre III idi. Çalışmaya dahil edilen 51 hastanın 11 tanesi (% 21.6) ya herhangi bir kemoterapi almamış ve/veya kendilerine kemoterapi önerilmemişti. 30 hasta (% 58.8) FUFA kemoterapi rejimini almış olup, geriye kalan 10 hasta (% 19.6) FOLFOX rejimini almıştır. FUFA tedavisini alan toplam 30 hastanın 1 tanesi (%3.3) 1 kür, 1 tanesi (%3.3) 2 kür, 1 tanesi (%3.3) 3 kür, 3 tanesi (%10) 4 kür geriye kalan 24 hasta ise (%80) 6 kür kemoterapi alabilmişlerdir. Diğer bir ifade ile hastaların % 80'i başlangıçta planlanan kemoterapiyi tam olarak alabilmişlerdir. Mayo çalışmasında ise hastaların ancak % 51'i başlangıç dozunu tamamlayabilmişler veya bu dozun %80'ini alabilmişlerdir (66). NSABP C–05 çalışmasında ise hastaların % 88,5'i başlangıçta planlanan kemoterapiyi almış, hastaların % 61.9'u başlangıçta planlanan 5 FU dozunun % 90 veya daha fazlasını almıştır (32). Yan etkiler açısından değerlendirildiğinde FUFA tedavisi alan hastalarımızın 26'sında (%86.7) mukozit görülmezken 1 hastada (%3.3) grade 1–2, 3 hastada (%10) grade 3–4 mukozit görülmüştür. Mayo çalışmasında grade 3–4 mukozit oranı %36 olarak belirtilmiş, NSABP C–05 çalışmasında ise herhangi bir grade mukozit %16,6 olarak belirtilmiş. Tedavi ile ilişkili nötropeni açısından değerlendirildiğinde 29 hastada (%96.7) nötropeni görülmezken, 1 hastada (%3.3) grade3–4 nötropeni görülmüş ve bu hastada nötropenik ateş tespit edilmiştir. NSABP C–05 çalışmasında ise grade 3–4 nötropeni oranı % 31.3 ve nötropenik ateş oranı % 0.07 olarak raporlanmıştır. FUFA tedavisi alan hastalarımızın hiç birisinde tedavi ile ilişkili ölüm görülmemiştir. Yine aynı tedaviyi alan hastalarımızın 19'unda (%63.3) hiç ishal görülmezken, 10 (%33.3) hastada grade 1–2, 1 hastada (%3.3) grade 3–4 ishal görülmüştür. Mayo çalışmasında grade 3–4 diyare oranı % 24 olarak belirtilirken NSABP C–05 çalışmasında grade 3–4 diare oranı % 28 olarak raporlanmıştır.

Bizim çalışmamızla literatürdeki bu çalışmalar arasında hastaların başlangıçta planlanan tedavileri tamamlama yüzdeleri açısında belirgin farklılık vardır. Tedavi ile ilişkili yan etkiler açışından değerlendirildiğinde bizim çalışmamızda mukozit görülme oranı Mayo çalışmasına göre daha az, NSABP C–05 çalışmasındaki oranlara ise yakındır. Nötropeni açısından değerlendirildiğinde ise NSABP C-05 çalışmasına göre grade 3-4 nötropeni belirgin olarak az olmakla

birlikte nötropenik ateşin bizim çalışmamızda daha fazla olduğu görülmektedir. Burada ortaya çıkan tezat durumun yani nötropeni oranının düşük olmasına rağmen nötropenik ateşin fazla olmasının sebebi vaka sayımızın az olması ile açıklanabilir. Ayrıca buradaki tezat duruma hastalarımızın hijyen konusundaki bireysel ve çevresel duyarsızlılıklarının da katkısı olmuş olabilir. Ancak biraz önce belirttiğimiz üzere vaka sayımızın azlığı bu fikri daha kuvvetle öne çıkarmamızı engellemektedir. Tedavi ile ilişkili yan etkilerden ishal açısından değerlendirildiğinde bizim çalışmamızda yukarıda bahsedilen 2 çalışmaya göre belirgin olarak daha az oranda diyare görülmüştür. Buradaki verilerin geneli bir arada değerlendirildiğinde; nötropeni ve nötropenik ateş dışında, planlanan tedavileri tamamlama yüzdesi, mukozit ve ishal oranlarına bakıldığında bizim hastalarımızın tedaviye daha iyi uyum sağladıkları ve daha az yan etki ile mücadele ettikleri söylenebilir. Hastalarımızın tedaviye daha iyi uyum sağlamalarını genetik farklılıklar ile teorik açıdan izah edebiliriz. Ancak genetik çalışma ile bunların desteklenmesi gerekmektedir. Ayrıca ülke bazında veri tabanının oluşturularak kendimize ait verilerin ortaya konulmasıda önemlidir. Diğer yandan tedavi ile ilgili yan etkilerin hastalar tarafından yeterince belirtilmemesi ve/veya yeterli kayıt altına alınmaması sebebiyle de hastalarımızın verilerinin literatür bilgileri ile arasında farklılıklar çıkabileceğinide unutmamak gereklidir.

Opere kolon kanserli hastalarda adjuvan kemoterapi uygulamalarında FUFA tedavisine ilaveten kullanılan oksaliplatinle ilgili en önemli ve günümüz pratiğini oluşturan çalışma MOSAIC çalışmasıdır. 20 ülkeden 146 merkezin katıldığı bu çalışmaya 2246 hasta dâhil edilmiş. Evre II ve evre III hastaların alındığı bu araştırmada 1123 hasta 5FU, LV, oksaliplatin, 1123 hasta oksaliplatinsiz 5 FU, LV almış. Oksaliplatin alan hastaların % 74.7'si planlanan 12 siklus tedaviyi almış. Oksaliplatinsiz 5FU alan hastaların ise %86.5'i planlanan tedaviyi tamamlamış.

Oksaliplatin grubunda en sık grade 3–4 yan etkiler diare ve kusma olarak raporlanmış. Grade 3–4 nötropeni oranı oksaliplatin grubunda % 41.1 oranında görülürken diğer kolda nötropeni oranı % 4.7 olarak görülmüş. Fakat grade 3–4 nötropeni oranı oksaliplatin kolunda yüksek olmasına rağmen ateş ve enfeksiyon

oranı % 1.8 oranında raporlanmış. Sadece 5 FU alan kolda ise ateş ve enfeksiyon oranı % 0.2 olarak tespit edilmiş. Oksaliplatin kolunda grade 3–4 diare oranı % 10.8 iken, grade 3–4 kusma % 5.8 oranında tespit edilmiş (37).

Petrioli ve arkadaşlarının FOLFOX–4 rejiminin adjuvan kullanımı ile ilgili kolon ve gastrik kanserli hastalarıda dâhil ettikleri adjuvan kullanım çalışmasında MOSAIC çalışmasına yakın oranlarda grade 2–4 nötropeni, diare ve kusma tespit etmişler (sırasıyla ; %37.5, %6.2, % 3.1) (71).

NCCN rehberinde opere kolon kanserli hastalara için adjuvan kemoterapi rejimleri arasında FOLFOX- 4 rejimi ile birlikte kategori 1'de önerilen oksaliplatin rejimlerinden biride FLOX rejimidir. Bu rejimde haftalık uygulama şeklinde 6 hafta verilip 2 hafta dinlenme periodunun bırakıldığı bolus 5 FU, LV'ne ilaveten oksaliplatin bulunmaktadır. NSABP C–07 çalışmasında kullanılan FLOX rejimi MOSAIC çalışmasında kullanılan FOLFOX- 4 rejimiyle cevap oranları açısından benzer bulunmuştur. Ancak bu iki rejimin toksisite profilleri birbirinden farklılık arz etmektedir. FOLFOX- 4 rejiminde FLOX rejimine göre grade 3 nörotoksisite daha fazladır (sırasıyla % 12'ye karşılık % 8.2). Bunun altında yatan sebebin de hastaların FLOX rejiminde 9 siklus (her kür için 85 mg/m^2 dozunda) oksaliplatin almasına bağlanmıştır. Bunun tersine olarak FLOX rejiminde daha fazla diare görülmektedir. Tedavi sırasında görülen ölüm oranları oksaliplatin içeren her iki rejimde de benzer olmakla birlikte FLOX rejiminde bir miktar daha yüksektir (%0.5 FOLFOX–4 için, %1.2 FLOX için) (39).

Oksaliplatin içeren rejimlerde özelliklede FOLFOX–4 rejiminde tedavi sırasında ve sonrasında ortaya çıkan önemli problemlerden bir taneside periferik nöropatidir. MOSAIC çalışmasında hastaların %92.1'inde tedavi süresince herhangi bir düzeyde nöropati tespit edilmiş olup bu epizodların yarısı grade 1 olarak raporlanmıştır. Grade 3 nöropati görülen 137 (% 12.4) hastanın 8 inde 6. Ay takipte nöropati devam etmekte iken, 5'inde ise 1. yıl takiplerinde devam etmekte olduğu gözlemlenmiş. Grade 3 nörosensöryel semptom görülen 12 hastanın 6 sında 1. yıl sonunda semptomlar devam etmekte imiş (37).

FOLFOX–4 rejiminin doz kısıtlayıcı toksisitesi olan nörotoksisite akut ve kronik nöropati şeklindedir. Akut nöropati kas kontraksiyonlarının eşlik edebildiği soğukla ilişkili dizestesinin olabildiği tedavi sırasında veya oksaliplatin uygulanmasından sonraki saatlerde görülebilen yan etkilerdir (72,73). Periferik sinirlerin aşırı uyarılması ile ilgilidir. Bu durum devam etmeden hızlı bir şekilde düzelir (74). Kronik sensöryel nöropati, distal dizestezi ve parestezi ile birliktedir ki bu durum tedavi siklusları arasında ortaya çıkar ve yoğunluğu ve süresi kümülatif dozla ilişkilidir (75). Oksaliplatinle ilişkili kümülatif nörotoksisite 780-800mg/m^2 total dozdan sonra progresif olarak ortaya çıkar. % 10–15 civarındaki hastayı etkileyen bu klinik durum FOLFOX–4 rejimi için ortalama 9. siklusa karşılık gelmektedir.

FOLFOX–4 tedavisi alan hastalarımızdan 2 tanesi (%20) 4 kür, 8 tanesi (%80) 12 kür tedavi almışdı. Diğer bir ifade ile hastaların % 80'i başlangıçta planlanan tedaviyi alabilmişdi. MOSAIC çalışmasında ise bu oran % 74.6 olarak belirtilmiştir. Yan etkiler açısından değerlendirildiğinde FOLFOX tedavisi alan hastaların hiç birisinde mukozit görülmemişdi. Tedavi ile ilişkili nötropeni açısından değerlendirildiğinde 4 hastada (%40) hiç nötropeni görülmezken, 4 olguda (%40) grade 1–2 nötropeni, 2 hastada (%20) grade 3–4 nötropeni görülmüştür. Bu hastaların hiç birinde nötropenik ateş tespit edilmemiştir. MOSAIC çalışmasına göre grade 3–4 nötropeni oranları düşük olmakla birlikte grade 1–4 nötropeni oranlarımız daha yüksekti. FOLFOX tedavisi alan hastalarımızın 9'unda (%90) hiç ishal görülmezken 1 hastada (%10) grade 3–4 ishal görülmüştür. MOSAIC çalışmasında da bizim çalışmamıza benzer oranlarda grade 3–4 diare tespit edilmiş olup, Petrioli ve arkadaşlarının çalışmasındada bizim çalışmamıza uyar oranlarda sonuçlar bulunmaktadır. FOLFOX tedavisi alan hastaların 8'inde (%80) tedavi ile ilişkili nöropati görülmezken 2 hastada (%20) herhangi bir derecede nöropati tespit edilmiştir. MOSAIC çalışmasındaki nöropati açısında ortaya çıkan verilerle bizim çalışmamızdaki nöropati verileri uyumsuzluk arzetmektedir. FOLFOX tedavisi ile ilgili sonuçlarımızın geneli analiz edildiğinde; başlangıçta planlanan tedaviyi alma oranları, tedavi ile ilişkili diare oranları açısından literatür ile uyumluluk bulunurken, tedavi ile ilişkili nötropeni ve nötropenik ateş, ve nöropati açısından

ciddi farklılıklar bulunmaktadır. Bunun da temelinde yatan sebep hasta sayımızın oldukça yetersizliği yanında kayıtların yetersizliğide olabilir. Tedavi ile ilişkili akut ve geç nörotoksisitenin önlenmesi ile ilgili olarak hastalarımıza rutin olarak oksaliplatin öncesi MgSO4 ve Ca glukonat uygulanmaktadır. Ancak bununla ilgili yeterli kayıt bilgilerine ulaşamadık. Ayrıca oksaliplatinin çalışmaya dâhil edilen hastalar dâhilindeki infuzyon süresi rutin olarak 2 saatte tutulmuştur.

Hastalarımızın bize verdikleri irtibat telefonlarından kendilerine veya yakınlarına ulaşılamadığı için uygun bir sağkalım analizi yapamadık.

Sonuç olarak opere kolon kanserli evre II ve III hastalarda adjuvan kemoterapi uygulamaları dünya genelindeki konsensuslar göz önüne alınarak kliniğimizde başarı ile ve eşzamanlı olarak uygulanmıştır. Ülkemiz verilerinin toplanması hastalarımıza daha iyi bir hizmet verme açısından önemlidir. Biz bu çalışmamızla kendimize ait verileri toplamış olduk. Kanserle ilgili verilerimizin daha etkin toplanması bundan sonraki çalışma ve uygulamalarımıza yön verecektir.

6. SONUÇ

1. Opere kolon kanserli hastalarda daha fazla 5 yıllık sağkalımın elde edilmesi amacıyla adjuvan kemoterapi uygulamaları kaçınılmazdır. Evre II opere kolon kanseri hastaları için hangi hastalara adjuvan uygulama yapılacağı kesin değilken, evre III hastalar için FUFA ve 5FU, LV içeren oksaliplatinli rejimler veya oral kapesitabinler kullanılmaktadır.

2. Tedavi ile birlikte ortaya çıkan yan etkiler iyi değerlendirilmeli ve uygun biçimde kaydedilmelidir.

3. FUFA tedavisi için tedavi ile ilişkili en önemli yan etkiler mukozit, diyare, nötropeni ve bununla ilişkili ateştir. Oksaliplatin içeren 5FU ve LV şemalarının en önemli yan etkileri biraz önce bahsedilenlere ilaveten nöropatidir.

4. FUFA tedavisi alan hastaların verileri genel olarak bir arada değerlendirildiğinde; nötropeni ve nötropenik ateş dışında, planlanan tedavileri tamamlama yüzdesi, mukozit ve ishal oranlarına bakıldığında bizim hastalarımızın tedaviye daha iyi uyum sağladıkları ve daha az yan etki ile mücadele ettikleri söylenebilir. Hastalarımızın tedaviye daha iyi uyum sağlamalarını genetik farklılıklar ile teorik açıdan izah edebiliriz. Ancak genetik çalışmalar gerekmektedir. Diğer yandan tedavi ile ilgili yan etkilerin hastalar tarafından yeterince belirtilmemesi ve/veya yeterli kayıt altına alınmaması sebebiyle de hastalarımızın verilerinin literatür bilgileri ile arasında farklılıklar çıkabileceğinide unutmamak gereklidir.

5. Oksaliplatin içeren FOLFOX rejimi ile tedavi edilen hastalarımızın sonuçları toplu analiz edildiğinde; başlangıçta planlanan tedaviyi alma oranları, tedavi ile ilişkili diare oranları açısında literatür ile uyumluluk bulunurken, tedavi ile ilişkili nötropeni ve nötropenik ateş, ve nöropati açısından ciddi farklılıklar bulunmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin 2008;58:71–96.
2. Alberts SR, Goldberg RM. Gastrointestinal tract cancer. In: Casciato AD (ed). Manual of Clinical Oncology. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2004:185–230.
3. Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Ascherio A, Willett WC. Intake of fat, meat, an fiber in relation to risk of colon cancer in men. Cancer Res 1994; 54(9):2390-2397.
4. George PK, Chris HT, Allegra JC. Kolorektal Kanser. İçinde: Abraham J,Gulley JL, Allegra JC,eds, Mayadağlı A, Parlak C (Çeviri editörleri) Bethesda Klinik Onkoloji El Kitabı.Nobel Tıp Kitapevleri; 2009.s:107-123.
5. Aykan F. Kolon Kanseri. Türkiye Klinikleri Tıbbi Onkoloji Özel 2008;1(3):1–9.
6. Mayer RJ. Gastrointestinal tract cancer. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed. New York: McGraw-Hil, 2005:523–533.
7. Lynch HT, Smyrk TC. Hereditary colorectal cancer. Semin Oncol 1999;26:478–484.
8. Maria FP, Sonia A, Mario FF, et al. Germ-Line variants in methyl-group metabolism genes and susceptibility to DNA methylation in normal tissues and human primary tumors. Cancer Research 2002; 62:4519–4524.
9. Cho KR, Vogelstein B. Suppressor gene alterations in the colorectal adenoma-carcinoma sequence. J Cell Biochem 1992; suppl.16:137-141.
10. Ellenhorn DIJ, Cullinane AC, Alberts SR, Citrin D. Colon, rectal, and anal cancers. In: Pazdur R, Wagman DL, Camphausen KA, Hoskins WJ, (eds). Cancer Management: A multidisciplinary approach. CMP Medica; 2008: 359-370.
11. Giral A, Avşar E. Kolon Tümörleri, İçinde Özden A, Şahin B, Yılmaz U, Soykan İ (editörler). Gastroenteroloji. Fersa Matbaacılık Ltd.Şti, 2002:319–324.

12. Filella X, Molina R, Grau JJ, Pique JM, Garcia- Valdecasas JC, Astudillo E, et al. Prognostic value of CA 19-9 levels in colorectal cancer. Ann Surg 1992,216(1):55-59.
13. Robbins SL, Kumar V. Basic Pathology. W.B Saunders Company, 1987:725-728.
14. Grene F, Page D, Fleming I, Fritz A. Colon and rectum. In: American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. New York: Springer-Verlag, 2002: 113-124.
15. Dukes CE. Discussion on major surgery on carcinoma of rectum, with or without colostomy, excluding the anal canal and including the rectosigmoid. Proc Roy Soc Med 1957;50:1031-1035.
16. Popat S, Matakidou A, Houlston RS. Thymidylate synthase expression and prognosis in colorectal cancer:a systematic review and meta-analysis. J Clin Oncol 2004;22:529-539.
17. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleshman J, Guillem J, et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. J Natl Cancer Inst 2001;93:583-596.
18. Sarli L, Bader G, Iusco D, et al. Number of lymph nodes examined and prognosis of TNM stage II colorectal cancer. Eur J Cancer 2005;41:272-279.
19. Greene FL, Stewart AK, Norton HJ. A new TNM staging strategy for node-positive (stage III) colon cancer: an analysis of 50,042 patients. Ann Surg 2002;236:416-421.
20. Sobin LH, Greene FL. TNM classification. Clarification of number of regional lymp nodes for pN0. Cancer 2001;92:452.
21. Newland RC, Dent OF, Lyttle MN, et al. Pathologic determinants of survival associated with colorectal cancer with lymph node metastases. A multivariate analysis of 579 patients. Cancer 1994;73:2076-2082.
22. Chapuis PH, Dent OF, Bokey EL, et al. Adverse histopathological findings as a guide patient management after curative resection of node-positive colonic cancer. Br J Surg 2004;91:349-354.

23. O'Connel JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committe on Cancer sixth edition staging. J Natl Cancer Inst. 2004;96:1420–1425.
24. Burke HB. Outcome prediction and the future of TNM staging system: J Natl Cancer Inst 2004;96:1408–1409.
25. Higgins GA, Humphrey E, Juler G, et al. Cancer 1976 Oct;38(4):1461-1467.
26. No author listed. Portal Vein Chemotherapy for colorectal cancer: a meta-analysis of 4000 patients in 10 studies. Liver Infusion Meta-analysis group. J Natl Cancer Inst 1997;89:497-505.
27. Laurie JA, Moertel CG, Fleming TR, Wieand HS, Leigh JE et al.Surgical adjuvant therapy of large-bowel carcinoma: an evaluation of levamisole and combination of levamisole and fluorouracil. The North Central Cancer Treatment Group and the Mayo Clinic. J Clin Oncol 1989;1447-1456.
28. Moertel CG, Fleming TR, Macdonalds JS, Haller DG, Laurie JA et al. N Eng J Med 1990;322:352-358.
29. National Institute of Health Consensus Conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. JAMA 990,264:1444-1450.
30. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials(IMPACT). Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. Lancet 1995;345:939-944.
31. Haller DG et al. Proceedings of ASCO 1998,17:265a.
32. Wolmark N, Bryant J, Smith R, Grem J, Allegra C et al. Adjuvant 5 fluorouracil and leucovorin with or without interferon alfa-2a in colon carcinoma: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-05. J Natl Cancer Ins. 1998 dec2;90(23): 1810-1816.
33. QUASAR Collaborative Group. Comparison of flourouracil with additional levamisole, higher-dose folinic acid or both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: arandomised trial. Lancet 2000 Oct 7; 351(9237):1276.
34. Saini A, Norman AR, Cunningham D, et al. Twelve weeks of protracted venous infusion of fluorouracil (5FU) is as effective as 6 month of bolus 5FU and folinic acid as adjuvant treatment in colorectal cancer. Br J Cancer 2003 16;88:1859-1865.

35. Andre T, Colin P, Louvet C, et al. Semimonthly versus monthly regimen of fluorouracil and leucovorin administered for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer: result of randomised trial. J Clin Oncol 2003;2896–2903.
36. Saltz LB, Niedziecki D, Hollis D, et al. Irinotecan plus fluorouracil/leucuvorin (IFL) versus fluorouracil/leucovorin alone (FL) in stage III colon cancer (CALGB C-89803). Proc Am Soc Clin Oncol 2004;23:3500.
37. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Multicenter international study of oxaliplatin/ 5-fluorouracil/leucovorin in adjuvant treatment of colon cancer (MOSAIC) investigators. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorinas adjuvant treatment for colon cancer. N Eng J Med 2004;350:2343-2351.
38. de Gramont A et al. JCO 2007 ASCO Proceedings part I.
39. Kuebler JP, Wieand HS, O' Connel MJ, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for satge II an stage III colon cancer results from NSABP C-07. J Clin Oncol 2007 ;25(16):2156-2158.
40. Casidy J, Scheithauer, McKendrick H, et al. Capecitabine (X) vs bolus 5FU/leucovorin (LV) as adjuvant therapy for colon cancer (the X-ACT study): efficacy results of aphase III trilal. Proc Am Soc Clin Oncol 2004;23,3509.
41. Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernera J, Nowocki MP, Figer A et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1864 patients. J Clin Oncol 2007 Jan 1;25(1):102-109.
42. Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, et al. Towards a pan-European consensus on the treatmant of patients with colorectal liver metastases. Eur J Cancer 2006;2212-2221.
43. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al. Liver resection for colorectal metastases. J Clin Oncol 1997;15.938-946.
44. Foster JH. Treatment of metastatic disease of the liver: a skeptic's view. Semin Liver Dis 1984;4.170-179.
45. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by

chemotherapy: a model to predict long-term survival. Ann Surg 2004;240:644-657.

46. Tyagi, Grothey A. Commentary on phase III trial of bevacizumab plus XELOX or FOLFOX4 for first line treatment of metastatic colorectal cancer: the N0 16966 trial. Clin Colorectal Cancer 2006;6.261-264.
47. Van Cutsem E, Nowacki M, Lang I, Cascinu S, Shchepotin I, Maurel J et al. Randomised phase III study of irinotecan and 5FU/FA with or without cetuximab in the first line treatment of patients with colorectal cancer(mRC): The CRYSTAL trial Proc ASCO, J Clin Oncol 2007;25(18S):abstr.4000.
48. Lee WS, Yun SH, Chun HK, et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: prognostic factors and survival. Int J Colorectal Dis Nov 16 2006.
49. Headrick JR, Miller DL, Nagorney DM, et al. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colon cancer. Ann Thorac Surg 2001;71.975-979.
50. http://www.nccn.org/professionals/physican_gls/PDF/colon.pdf.
51. Sargent DJ, Wieand HS, Haller DG, et al. Disease free survival versus overall survival as a primary end point for adjuvant colon cancer studies: individual patient data from 20898 patients on 18 randomised trials. J Clin Oncol 2005;23:8664-8670.
52. http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.html #ctc_archive.

53. Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy: 133 randomised trials involving 31000 recurrences and 24000 deaths among 75000 women. Lancet 1992;339:1-15,71-85.
54. de Gramont A, Boni C, Navarro M et al. Oxaliplatin/5FU/LV in the adjuvant treatment of stage II and III colon cancer: efficacy results with a median follow-up of 4 years. J Clin Oncol. 2005;23:16S(June 1 suppl).Abstract 3501.
55. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. N Eng J Med. 2005;352:2696-2704.

56. Wolmark N, Rockette H, Mamounas E, et al. Clinical trials to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin, and levamisole in patients with Dukes'B and C carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C–04. J Clin Oncol 1999;17:3553–3559.
57. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer:who benefits and by how much? J Clin Oncol 2004;22:1797–1806.
58. Schrag D, Rifas-Shiman S, Saltz L, et al. Adjuvant chemotherapy use for Medicare beneficiaries with stage II colon cancer. J Clin Oncol 2002;20:3999-4005.
59. Benson AB, Schrag D, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. J Clin Oncol. 2004;22:3408–3419.
60. Çelik İ, Güllü İ, Barışta İ. Kanser Tedavi Prensipleri ve İlaçlar. İçinde İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S(editörler):İç Hastalıkları Ankara: Güneş Kitabevi 2003;2052-2074.
61. Özmen V. Cerrahi Onkoloji. İçinde Aydıner A, Topuz E(editörler): Onkoloji El Kitabı. İstanbul: Turgut Yayıncılık A.Ş, 2006;35-57.
62. 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.
63. Poon MA, O' Connell MJ, Moertel CG, et al. Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. J Clin Oncol 1989;7:1407-1417.
64. 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. J Clin Oncol 1991;9:1967-1972.
65. Buroker TR, O'Connell MJ, Wieand HS, et al. Randomized comparision of two schedules of fluorouracil and leucovorin in the terament of advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 1994;12:14–20.

66. Stein BN, Petrelli NJ, Douglass HO, et al. Age and sex are independent predictors of 5- fluorouracil toxicity. Cancer 1995;75:11-17.
67. Zalcberg J, Cunningham D, Rath U, et al. Modulated 5 FU: female gender and increasing age are associated with significantly more grade 3 or 4 leucopenia and mucositis (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 1996;15:201.
68. de Gramont A, Bosset J-F, Milan C, et al. Randomised trial comparing monthly lowe-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high–dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continous infusion for advanced colorectal cancer: a French Intergroup Study. J Clin Oncol 1997;15:808–815.
69. Weinerman B. Increased incidence of toxicity in elderly females treated with 5 FU, leucovorin(abstract). Am Soc Clin Oncol 1996;15:225.
70. Tepper JE, O'Connel 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;15:2030-2039.
71. Petrioli R, Pascucci A, Francini E, et al. Neurotoxicity of FOLFOX- 4 as adjuvant treatment for patients with colon and gastric cancer: a randomised study of two different schedules of oxaliplatin. Cancer Chemother Pharmacol 2008;61:105-111.
72. De Gramont A, Figer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 2000;18:2938-2947.
73. Wilson RH, Lehky T, Thomas RR, et al. Acute oxaliplatin-induced peripheral nevre hyperexcitability. J Clin Oncol 2002;20:1767-1774.
74. Grothey A. Oxaliplatin-safety profile: neurotoxicity. Semin Oncol 2003;4:5-13.
75. Cassidy J, Misset JL. Oxaliplatin-related side effects: charecteristics and managment. Semin Oncol 2002;29(suppl 15):11-20.

ONAY

"Opere Kolon Kanserli Hastalarda Adjuvan Kemoterapi Uygulama Sonuçlarının Değerlendirilmesi" adlı çalışma İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın 08.05.2008 tarih ve 4 sayılı oturum 6 nolu kararı, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'nın 11.04.2008 tarih, 3 sayılı oturum ve 23 nolu kararı, Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nın 08.05.2007 tarih, 1 sayılı oturumu ve 10 nolu kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Opere Kolon Kanserli Hastalarda Adjuvan Kemoterapi Uygulama Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Yrd.Doç.Dr. Kerim ÇAYIR

Yandal Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 07.10.2005

Yandal Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi :17.12.2009

Yandal Uzmanlık Sınavı Tarihi : 17.12.2009

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Salim Başol TEKİN

Jüri Başkanı : Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Nihat OKÇU

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Fehmi ÇELEBİ

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Vecdi ERTEKİN

Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

ARALIK-2009
ERZURUM

ONAY

" **Opere Kolon Kanserli Hastalarda Adjuvan Kemoterapi Uygulama Sonuçlarının Değerlendirilmesi** " isimli çalışmamız Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 11.04.2008 tarih "3" sayılı oturumunun '10 ' sayılı kararı ile Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu'na yaptığımız 01.05.2008 tarih ve '181' sayılı başvuru sonrasında Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulunun 08.05.2008 tarih "1" nolu oturumunun "10" sayılı kararı ile Prof.Dr. Salim Başol TEKİN'in denetiminde Yrd.Doç.Dr. Kerim ÇAYIR tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüştür. 17.12.2009

Prof.Dr. Mehmet GÜNDOĞDU
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı