

1993-2002 Yılları Arasında Kolorektal Kanserli Hastalarda Uygulanan 5-Fluorourasil Temelli Adjuvan Tedavi Sonuçları

Işıl SOMALI*, İlhan ÖZTOP**, Mehmet FÜZÜN***, Ali KÜPELİOĞLU****, Funda OBUZ*****,
Müjde SOYTÜRK*****, Uğur YILMAZ**

* Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

** Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü

*** Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

**** Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

***** Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyodiagnostik Anabilim Dalı

***** Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İZMİR

ÖZET

Kolorektal kanserler, kanser ile ilişkili ölüm nedenleri arasında önemli yer tutan bir kanser türü olup, tanı anında hastaların yaklaşık üçte biri küratif rezeksiyon şansını kaybetmiş durumdadır. Kalanların yarısı ise potansiyel küratif cerrahi tedaviye rağmen nüksetmektedir. Bu durum, adjuvan olarak efektif bir kemoterapi uygulanmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır. Bu çalışmada, 10 yıllık süre içinde kolorektal kanserleri nedeniyle 5-fluorourasil (5-FU) temelli adjuvan kemoterapi uygulanan hastaların tedavi sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Ekim 1993-Aralık 2002 tarihleri arasında 5-FU temelli adjuvan kemoterapi uygulanan kolorektal kanserli 146 hastanın verileri etkinlik, tolerabilite ve toksisite bakımından gözden geçirilmiştir. Altmış beş (%44.5) hasta evre II, 81 (%55.5) hasta da evre III hastalığa sahipti. Elliiki (%35.6) hasta bolus 5-FU temelli rejimlerle tedavi edilirken, 94 (%64.4) hasta infüzyonel 5-FU temelli tedavi almışlardı. Grade 3-4 toksisiteler değerlendirildiğinde, bolus tedavi alan grupta infüzyonel tedavi alan gruba göre hematolojik toksisite ve diyare daha fazla gözlemlendi (sırasıyla %6.3 vs %0.6 ve %3.8 vs %0.6). Her iki grupta da 8'er hastada doz indirimi yapıldı. Sağkalım analizinde, bolus 5-FU temelli tedavi uygulanan grup ile infüzyonel tedavi uygulanan grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Tüm grupta 5 yıllık hastalüksiz sağkalım ve genel sağkalım oranları sırasıyla %54.8 ve %75.7 olarak bulundu.

Sonuç olarak, kolorektal kanserli hastalarda uyguladığımız 5-FU temelli adjuvan kemoterapi sonuçlarımız bu rejimlerin etkin ve tolerabl olduğunu, infüzyonel ile bolus rejimler arasında belirgin farklılık olmadığını destekler niteliktedir.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal kanser, Adjuvan kemoterapi, 5-fluorourasil temelli tedavi

ABSTRACT

5-Fluorouracil-based Adjuvant Chemotherapy Results in the Treatment of Colorectal Cancer Patients Between 1993 and 2002

Colorectal cancer (CRC) is one of the leading causes of cancer-related mortality and approximately one-third of patients have advanced disease at presentation. Of the remainder, about half of them eventually relapse following potentially curative surgery. So, an effective chemotherapy in the adjuvant setting is essential. In this study, we have evaluated retrospectively the 5-fluorouracil (5-FU)-based adjuvant chemotherapy results in colorectal patients for ten years.

We reviewed data of 146 patients who received 5-FU-based adjuvant chemotherapy for colorectal cancer between October 1993 and December 2002 for the efficacy, tolerability and toxicity.

Sixty-five patients (44.5%) had stage II and 81 (55.5%) had stage III disease. Fifty-two patients (35.6%) were treated with bolus 5-FU, while 94 patients (64.4%) were treated with infusional 5-FU. Grade 3-4 hematological toxicity and diarrhea were observed more frequently in bolus group than infusional group (6.3 vs 0.6% and 3.8 vs 0.6% respectively). The dose reduction was performed in 8 patients in both group. In survival analysis, there was not any significant difference between bolus and infusional treatment group. The 5-year disease-free survival and overall survival rates were 54.8% and 75.7% in whole group.

In conclusion, our results suggest that 5-FU-based adjuvant chemotherapy regimens were effective and tolerable regimens; and seem to be equally in the treatment of colorectal cancer patients.

Key Words: Colorectal cancer, Adjuvant chemotherapy, 5-fluorouracil-based

GİRİŞ

Kolorektal kanserler, tüm kanserler arasında her iki cinsiyette de üçüncü sıklıkta (1), tüm kansere bağlı ölümler içinde de 4. sırada yer almaktadır (2). Tanı anında hastaların yaklaşık üçte biri küratif rezeksiyon şansını kaybetmiş durumdadır. Kalanların yarısı ise potansiyel küratif cerrahi tedaviye rağmen nüksetmektedir. Bu durum, adjuvan olarak etkili bir kemoterapi uygulanmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Tam olarak rezeke edilmiş hastalarda en önemli prognostik faktör patolojik evre olup, bunu serozal penetrasyon, yüksek tümör derecesi, lenf nodu tutulumu ve lenf ve/veya vasküler invazyon izlemektedir (1). Erken evrelerde cerrahi tedavi yeterli olmakla birlikte, cerrahi rezeksiyonun mümkün olduğu daha ileri evredeki hastalara adjuvan tedavilerin eklenmesi ile hastalısız sağkalım ve genel sağkalım sürelerinde uzama sağlanmaktadır. Randomize klinik çalışmalarda, adjuvan kemoterapinin evre III kolorektal kanserli hastalarda hastalık nüksü ve hastalığa bağlı ölüm riskinde sırasıyla yaklaşık % 40 ve % 33 oranında azalma sağladığı gösterilmiştir (3-5).

Evre II rektal kanserde kombine kemoradyoterapi standard iken, evre II kolon kanserinde ise adjuvan tedavi yaygın olarak kabul görmüş değildir. Ancak,

bu gruptaki hastaların yaklaşık %20'sinin nüksetme riski vardır. Penetrasyon veya perforasyon varlığı, komşu organlara invazyon ve kötü diferansiyasyon nüksetme potansiyeline sahip yüksek riskli hastaların belirlenmesi bakımından önem taşıyan prognostik faktörler olarak tanımlanmaktadır. Geniş çaplı randomize çalışma sonuçları bu evrede adjuvan kemoterapinin sınırlı bir katkısının olduğunu göstermektedir (6).

1990'lı yıllarda pek çok çalışmada, kolorektal kanserin adjuvan tedavisinde 5-fluorourasil (5-FU) temelli kemoterapi rejimlerinin etkin olduğu gösterildikten sonra, 6 ay süreyle, ayda 5 gün uygulanan, bolus 5-FU/lökoverin (LV) kombinasyonu standard tedavi haline gelmiştir (7). Daha sonra 5-FU/LV kombinasyonunun infüzyonel olarak uygulandığı çalışmalarda etkinliğin daha yüksek ve toksisitenin de daha düşük olduğunun gösterilmesinden sonra infüzyonel rejimlerin de kullanım sıklığı giderek artış göstermiştir (8).

Bu çalışmada, adjuvan kemoterapi almak üzere polikliniğimize başvuran kolorektal kanserli hastaların genel özellikleri, prognostik faktörleri ve uygulanan adjuvan tedavi sonuçları ile 1998 yılından bu yana adjuvan olarak uygulanan infüzyonel 5-fluorourasil ve Lökoverin (LV5FU2) tedavisinin erken sonuçlarını ve toksisite profilini değerlendirmeyi amaçladık.

HASTALAR VE YÖNTEM

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji polikliniğine Ekim 1993-Aralık 2002 tarihleri arasında adjuvan tedavi almak için başvuran evre II ve III hastalar değerlendirmeye alındı. Hastalara ait verilere, hastane ve bölüm dosyalarının retrospektif olarak incelenmesiyle ulaşıldı. Genel sağkalım verileri 30 Aralık 2002 tarihi itibarıyla güncelleştirildi.

Tedavi

Hastaların 5 farklı KT rejimi aldığı saptandı (Tablo 1). Bu tedavi rejimleri, bolus (Mayo, 5-FU+levamizol, haftalık 5-FU ve 5-FU+LV+levamizol) ve infüzyonel (LV5FU2) 5-FU temelli tedaviler olmak üzere iki ana grupta toplandı. İnfüzyonel tedavi alan hastalara kalıcı santral damar yolu sağlamak amacıyla subklavian kalıcı kateter (Hickman veya Groshong tipi) takıldı. Sürekli infüzyon kemoterapisi, taşınabilir elastomerli infüzyörler yardımı ile

ayaktan kemoterapi ünitesinde uygulandı. Kateter takılamayan hastalarla diğer rejimleri alan hastalara ise tedavileri periferik damar yolundan uygulandı.

Toksisite

Toksisite, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından tanımlanan "Toksisite Değerlendirme Kriterleri" ne göre değerlendirildi ve derecelendirildi. Grade 3-4 toksisite olan hastalarda hastaların genel durumları göz önüne alınarak doz azaltıldı.

İzlem

Kemoterapi sonrasında hastalar 3 aylık aralarla değerlendirildi. İzlemede fizik muayene temel alınmakla birlikte, hastalara biyokimyasal ve hematolojik testler ile serum karsinoembriyjenik anti-jen düzeyi de (CEA) bakıldı. Ayrıca radyolojik görüntüleme yöntemi olarak abdominal ultrasonografi ile değerlendirme yapıldı. Relaps saptanan hastalar uygun tedavi şekilleri ile tedavi edildi.

Tablo 1. Adjuvan olarak uygulanan kemoterapi rejimleri ve hastalar göre dağılımı

Tedavi şekli	Uygulama şekli	n (%)
Mayo Rejimi	5-FU 450 mg/m ² 1-5 gün Folinik asit 20 mg/m ² 1-5 gün (28 günde bir, 6 ay süreyle)	25 (17.2)
5-FU+Levamizol	5-FU 450 mg/m ² 1 gün (48 hafta süreyle haftada bir) Levamizol 4x40 mg/gün PO (haftada 3 gün 2 haftada bir 1 yıl süreyle)	16 (11.0)
5-FU+Levamizol+Folinik asit	5-FU 450 mg/m ² 1 gün folinik asit 20 mg/m ² 1-5 gün (48 hafta süreyle haftada bir) Levamizol 4x40 mg/gün PO (haftada 3 gün 2 haftada bir 1 yıl süreyle)	7 (4.8)
Haftalık 5-FU	5-FU 450 mg/m ² 1 gün (48 hafta süreyle haftada bir)	4 (2.6)
LV5FU2 (de Gramont)	5 FU 400 mg/m ² İV bolus 1-2 gün 5-FU 600 mg/m ² İV 22 h 1-2 gün Folinik asit 200 mg/m ² , 2 h İV 1-2 gün (14 günde bir, 6 ay süreyle)	94 (64.4)

Tablo 2. Hastaların tümörlerine ilişkin özellikleri

Özellik	n (%)
Primer tümör lokalizasyonu	
Rektum	52 (33.3)
Çıkan kolon	25 (16.1)
Transvers kolon	18 (11.5)
İnen kolon	61 (39.1)
Diferansiyasyon	
Az	13 (8.3)
Orta	95 (60.9)
İyi	18 (11.5)
Bilinmeyen	30 (19.2)
T durumu	
T2	10 (6.4)
T3	77 (49.4)
T4	49 (31.4)
Tx	20 (12.8)
N durumu	
N0	67 (42.9)
N1	38 (24.4)
N2	34 (21.8)
Nx	17 (10.9)
Evre (TNM)	
II	68 (43.5)
III	83 (53.2)
IV	5 (3.3)

İstatistik

Elde edilen tüm veriler Excell 2000 for Windows programına kaydedildi ve istatistiksel veriler için SPSS 10.0 for Windows programından yararlanıldı. Sağkalım 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.

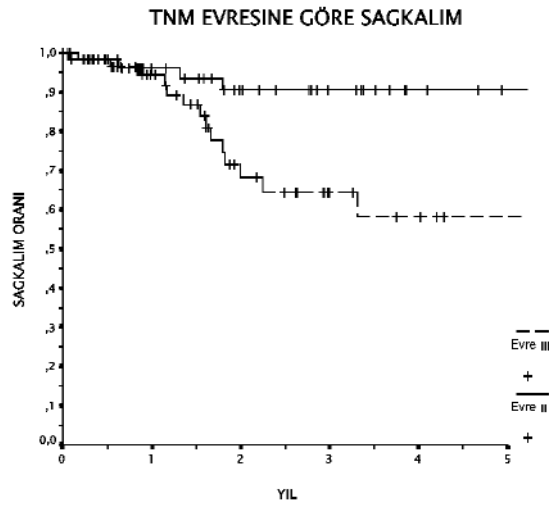
SONUÇLAR

Adjuvan kemoterapi almak üzere polikliniğimize başvuran toplam 156 kolorektal kanserli hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların 91'i (%58.9) erkek, 65'i (%41.7) kadın olup, yaş ortalaması 56.4 (56.3±11.6) idi. Beraberinde başka önemli hastalığı (komorbidite) olan 33 (%25.4) hasta saptandı. Beş hastaya çeşitli nedenlerle kemoterapi uygulanamazken, kalan 151 hastaya adjuvan kemoterapi uygulandı. Bunlardan 5'i de tanı anında rezektabl hastalığı olup metastatektomi uygulanmış olan hastalar olması nedeniyle çalışmadan çıkartılarak toplam 146 hasta değerlendirilmeye alındı. Hastaların tümörlerine ilişkin özellikler Tablo 2' de, kemoterapi protokollerine göre hastaların dağılımı ise Tablo 1'de belirtilmiştir.

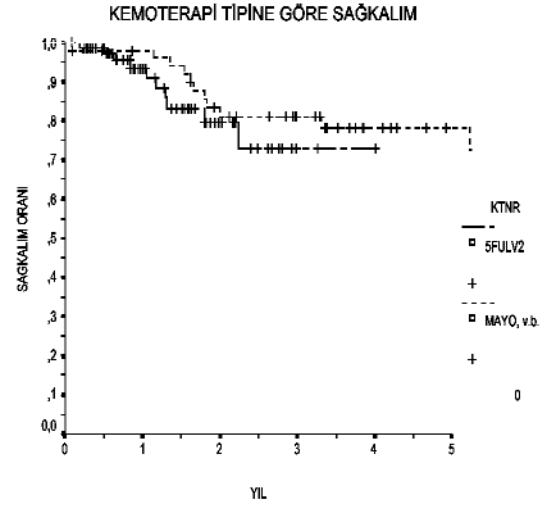
Sağkalım analizinde hastaların genel özellikleri, tümör yerleşimi ve diferansiyasyonu ile sağkalım oranları arasında anlamlı bir ilişki yoktu. T (tümör) evresine göre sağkalım oranları arasında sadece T3 ve T4 evresindeki hastalar arasında anlamlı farklılık vardı (p= 0.03). Lenf nodu (N) tutulumuna göre sağkalım süreleri incelendiğinde N0 ve N2 hastalar arasında anlamlı bir fark vardı (p= 0.004). Benzer şekilde TNM evresi ile sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı (p= 0.04) (Şekil 1). Evre IV hasta sayısının az olması ve izlem süresinin yetersizliği nedeniyle bu evredeki hastaların sağkalım süreleri karşılaştırılmadı.

Hastaların aldıkları kemoterapi rejimlerine göre sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Şekil 2). Genel olarak değerlendirildiğinde tüm grupta 5 yıllık hastaliksiz sağkalım ve genel sağkalım oranları sırasıyla %54.8 ve %75.7 olarak bulundu. (Şekil 3). İzlem sırasında 34 (%23.3) hastada uzak metastaz gelişmiş olup en sık karaciğere (11 hasta, %7.5) olduğu gözlemlendi (Tablo 3).

Kemoterapi sırasında gelişen toksisiteler değerlendirildiğinde, infüzyonel tedavi alan bir hastada tedavi sırasında myokard infarktüsü gelişti ve bu nedenle infüzyonel 5-FU tedavisi sonlandırıldı. Yine infüzyonel 5-FU alan iki hasta pulmoner emboli nedeniyle kaybedildi. Hem bolus hem de infüzyonel grupta 8 (%5.5)'er hastada doz azaltımı yapıldı. Grade 3-4 hemotolojik toksisite bolus rejimi alan 10 (%6.5) hastada izlenirken, infüzyonel



Şekil 1. TNM evresine göre sağkalım



Şekil 2. Kemoterapi rejimlerine göre sağkalım

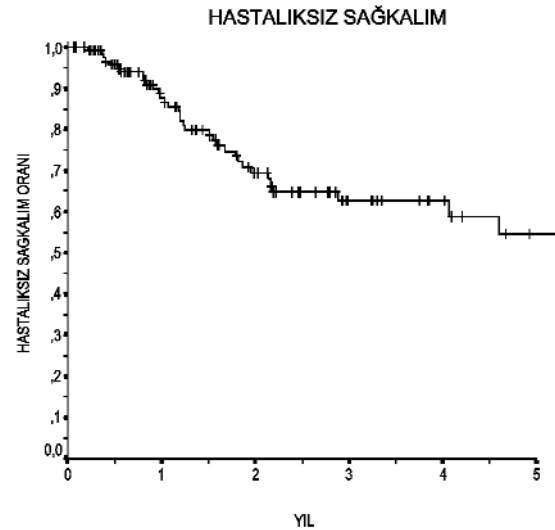
Tablo 3. Relaps yerleri

Relaps yeri	n (%)
Karaciğer	11 (7.5)
Akciğer	8 (5.2)
Lenf nodu	1 (0.7)
Diğer	14 (10.3)

grupta 1 (%0.7) hastada görüldü. Grade 2 mukozit bolus alan 8 (%5.5) hastada görülürken, infüzyonel tedavi alan hiçbir hastada izlenmedi ($p= 0.001$). Bulantı-kusma açısından da bolus grubunda infüzyonel gruba göre istatistiksel olarak anlamlı oranda ($p=0.01$) daha fazla grade 2 toksisite izlendi (bolus grubunda 9, infüzyonel grupta ise 4 hastada). Hiçbir hastada grade 3-4 mukozit ve bulantı-kusma izlenmedi. Diğer grade 3-4 toksisiteler Tablo 4'te verilmiştir.

TARTIŞMA

Bu çalışmada çoğunluğu hastanemizde opere edilmiş olan ve adjuvan kemoterapi almak için polikliniğimize başvuran evre II ve III 146 hastanın tedavi sonuçları değerlendirilmiştir. Hastalar prognostik özelliklerine göre değerlendirildiğinde, T3 ve T4 tümörlerde yaşam süreleri bakımında anlamlı bir



Şekil 3. Genel hastaliksız sağkalım

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 (NO) hastalar arasında yaşam süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p= 0.004$). TNM ye göre, evre II ve III hastalar arasında yaşam süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı ($p=0.04$).

Tablo 4. Kemoterapiye bağlı toksisite (WHO)

Toksisite	Grade	Bolus	İnfüzyonel
Hemoglobin	III	3 (%1.9)	--
Lökosit	III	2 (%1.2)	--
Granülosit	III	3 (%1.9)	--
	IV	2 (%1.2)	1 (%0.6)
Karaciğer	III	1 (0.6)	1 (%0.6)
Diyare*	III	6 (%3.8)	1 (%0.6)
Tüm toksisiteler	III	17 (%10.8)	3 (%1.8)

*istatistiksel olarak anlamlı (p=<0.001)

Hastalarımızı tedavi grupları açısından genel olarak iki gruba ayırdığımızda, bolus rejimleri alan 52 (%35.6), infüzyonel rejimleri alan 94 (%64.4) ve çeşitli sosyoekonomik nedenlerden dolayı tedavi almayan 5 hastamız bulunmaktadır. Yaşam süreleri değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmamakla birlikte bolus tedavi alan grupta yaşam süresinin daha iyi olduğu gözlemlendi. Tedavi kolları toksisite açısından değerlendirildiğinde, bolus tedavi alan grupta grade 3-4 hematolojik toksisite 10 (%6.3) hastada görülürken, infüzyonel grupta sadece 1 (%0.6) hastada grade 4 nötropeni saptandı. Grade 3 diare bolus kolunda 6 (%3.8) hastada, infüzyonel grupta ise 1 (%0.6) hastada görüldü (p= 0.009). İnfüzyonel tedavi alan grupta bir hasta myokard infarktüsü, iki hasta da pulmoner emboli nedeniyle kaybedildi.

Hastaliksız sağkalım açısından bolus rejimler anlamlı olmamakla birlikte (2 yıl %78.2 ve 5 yıl %61.7) infüzyonel rejime (2 yıl %69.4 ve 5 yıl %54.7) göre göreceli olarak daha iyi bulundu. Tüm grupta 5 yıllık hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım oranları sırasıyla %54.8 ve %75.7 olarak bulundu.

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 yapılmış ve bu rejimin tek başına fluorourasil kullanımına göre daha etkili olduğu görülmüştür (9-11). Bölümümüzde de bu

çalışmaların ışığı altında bir dönem hastalarımıza 5-FU ve levamizol tedavisi verilmiştir. Devam eden çalışmalarda lökoverinin daha güçlü biyomodülasyon sağladığı ve levamizollü rejimlerin 52 hafta gibi uzun bir tedavi süresi varken, lökoverinli rejimlerde 6 aylık tedavi süresinin yeterli olduğu anlaşıncaya bölümümüzde hastalarımıza 5-FU+lökoverin (Mayo rejimi) tedavisi uygulanmıştır (12,13-16). Özellikle yaşlı hastalarda bu rejimin daha toksik olduğunun gözlenmesi üzerine bazı hastalarımız 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 sağlanması, hem de gözlenen toksisitelerin daha az olması nedeniyle infüzyonel tedaviye geçilmiştir (8,17). Uyguladığımız bu rejimde (LV5FU2) fluorourasil hem bolus hem de infüzyon şeklinde verilmektedir. 5-FU'in bolus ve infüzyon şeklinde verilmesi ile sinerjistik bir etki oluştuğu ve daha sitotoksik olduğu belirtilmektedir (18,19).

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 düşünülebilir. Oluşan farklılığın, tedavi modalitelerinin etkinlik farkından daha çok hasta popülasyonlarının farklılığından ileri gelmesi daha muhtemeldir. Henüz sonuçlanmamış olan PETACC-2 araştırmasında edinilen ilk izlenimde ise henüz sağkalım oranları arasında fark olmadığı, ama bolus bazlı fluorourasil uygulamasının toksisitesinin belirgin olduğu yönündedir. Bizim bulgularımız da 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 el-ayak sendromunun iki kat daha fazla saptandığı belirtilmiştir. Hematolojik olmayan toksisiteler açısından ise her iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Her iki grupta da 3' er hasta toksisite nedeniyle ölmüştür. (20). 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 (17). Adjuvan tedavide bolus ve infüzyonel tedavilerin karşılaştırıldığı randomize prospektif bir çalışmanın ön sonuçlarında, LV5FU2 tedavisi bolus tedaviye göre daha düşük toksisite oluşturan bir tedavi olarak saptanmıştır. Bu çalışmada, grade 3-4 nötropeni, diare ve mukozit infüzyonel grupta istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiştir (21). Yine bu çalışmada infüzyonel fluorourasil alan hastalarda anjina pectoris ve pulmoner emboli daha fazla görülmüştür. Hastalarımızda bu sonuçlar ile uyumlu toksisite profili saptanmıştır. Literatürde özellikle infüzyonel uygulamayı sırasında 5-FU in endotel hasarı yaparak endotelin-1 salınımına neden olduğu, trombojenik ve kardiyotoksik etkilere yol açtığı belirtilmektedir (22,23). Yukarıda belirttiğimiz gibi infüzyonel uygulamalarda trombotik olaylar daha belirgin görülebilmektedir. Bunun mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte endotelin-1 suçlanmaktadır. Hastalarımızda infüzyonel tedavi sırasında gelişen kardiyotoksikite ve emboli olayları bu mekanizma ile açıklanabilir.

Sonuç olarak, kolorektal kanserler sık rastlanan bir kanser türü olup, son iki-üç dekada bu hastalıkta etkili olabilecek yeni ilaçlar ve yeni yöntemler geliştirilmektedir. 5-FU' in infüzyonel olarak uygulanımı ile ilgili çalışmalar son 10-15 yıldır yapılmaktadır. İleri evre hastalardaki uygulamaları tümör cevabı açısından sağladığı yararın yanısıra, daha düşük toksisite profiliyle yaşam kalitesi bakımından da avantaj sağladığını göstermektedir (24). Adjuvan tedavide kullanımı ise henüz yaygınlaşmamış olup faz III çalışmaları devam etmektedir. Çalışmamızda infüzyonel tedavi ile bolus tedavi arasında hastaliksız sağkalım ve yaşam süresi bakımından bir fark olmadığı 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 görüşündeyiz.

KAYNAKLAR

1. Skibber JM, Minsky B, Hoff PL. Cancer of the Colon. In Devita (eds): Principles and Practice of Oncology. 6 th edition, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, pp 1216-1318, 2001.
2. Ries LA, Wingo PA, Miller DS, et al. The Annual report to the nation on the status of cancer, 1973-97, with a special section on colorectal cancer. Cancer 15: 2398-2424, 2000.
3. Wolmark N, Rockette H, Mamounas E, et al. Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, Fluorouracil and levamisole, and Fluorouracil, Leucovorin, and Levamisole in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon: Results from national surgical adjuvant breast and bowel project C-04. J Clin Oncol 17: 3553-3559, 1999.
4. Moertel CG, Flemming TR, Macdonald JS, et al. 5-FU plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report. Ann Intern Med 122: 321-326, 1995.
5. Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, et al. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. N Engl J Med 345: 1091-1097, 2001.

6. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. *J Clin Oncol* 17: 1356-1363, 1999.
7. Royce ME, Hoff PM, Pazdur R. Progress in colorectal cancer chemotherapy: how far have we come, how far to go? *Drugs Aging* 17: 201-216, 2000.
8. Meta-analysis Group In Cancer. Efficacy of Intravenous Continuous Infusion of Fluorouracil Compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 16: 301-308, 1998.
9. 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* 7: 1447-1456, 1989.
10. 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* 122: 321-326, 1995.
11. 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* 13: 2936-2943, 1995.
12. 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* 15: 246-250, 1997.
13. 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* 15: 478, 1996.
14. 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* 11: 1879-1887, 1993.
15. 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* 15: 486, 1996.
16. DeGramont A, Bosset J-F, Milan C, et al. A randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin- 5-fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin-5-fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French Intergroup Study (FFCD, GER-COD, SNFMI). *J Clin Oncol* 15: 808-815, 1997.
17. 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. *Cancer Res* 52:1855-1864, 1992.
18. 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* 85: 1937-1944, 1993.
19. Meta-Analysis Group In Cancer. Toxicity of Fluorouracil in Patients with advanced Colorectal Cancer: Effect of administration schedule and Prognostic factors. *J Clin Oncol* 16: 3537-3541, 1998.
20. Andre T, Colin P, Louvet C, et al. Randomized Adjuvant Study Comparing Two Schemes of 5-Fluorouracil and Leucovorin in Stage B2 and C Colon Adenocarcinoma: Study Design and Preliminary Safety Results. *Semin. Oncol* 28: 35-40, 2001.
21. Porta C, Moroni M, Ferrari S, Nastasi G. Endothelin-1 and 5-fluorouracil induced cardiotoxicity. *Neoplasm* 45: 81, 1998.
22. Cwikiel M, Eskilsson J, Wieslander JB, et al. The appearance of endothelium in small arteries after treatment with 5-fluorouracil. An electron microscopic study of late effects in rabbits. *Scanning Microsc* 10: 805-818, 1996.
23. Cwikiel M, Zhang B, Eskilsson J, et al. The influence of 5-fluorouracil on the endothelium in small arteries. An electron microscopic study in rabbits. *Scanning Microsc* 9: 561, 1995.
24. Tuğlular TF. İleri evre kolorektal kanserlerinin tedavisinde kemoterapinin yeri. *Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi* 9: 231-236, 1999.

Yazışma Adresi:

Dr. Uğur YILMAZ
Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü
35340 İnciraltı
İZMİR

Tel: 0 (232) 412 37 21
Fax: 0 (232) 412 37 19
E-mail: ugur.yilmaz@deu.edu.tr