

## Evre II-III kolon kanserli hastalarda adjuvan tedavinin yan etki profilinin değerlendirilmesi

### *Evaluation of the adverse effect profile of the adjuvant treatment in patients with stage II-III colon cancer*

Kerim Çayır<sup>1</sup>, Mehmet Bilici<sup>1</sup>, Salim Başol Tekin<sup>1</sup>, Habip Emre<sup>2</sup>, Yusuf Bilen<sup>2</sup>

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>1</sup>Medikal Onkoloji Bilim Dalı, <sup>2</sup>İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum- Türkiye.

Geliş Tarihi / Received: 01.02.2010, Kabul Tarihi / Accepted: 16.04.2010

#### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada operasyon sonrası adjuvan kemoterapi uygulanan evre II-III kolon kanserli hastaların sonuçlarının toksisite ve tedaviye uyum açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmaya İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Medikal Onkoloji Bilim Dalı'nda takip ve tedavileri yapılan ve 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) herhangi bir kemoterapi almadı ve/veya kendilerine kemoterapi önerilmedi. 30 hasta (%58.8) FUFA (5 Fluoro-urasil/leucovorin) kemoterapi rejimini almış olup, geriye kalan 10 hasta (%19.6) FOLFOX (Oxaliplatin/5 Fluoro-urasil/leucovorin) tedavi rejimini aldı. Tedavi sonrası ortaya çıkan toksisiteler ve hastaların tedaviye uyumları değerlendirildi.

**Bulgular:** FUFA tedavisi alan hastalar yan etki bakımından değerlendirildiğinde; nötropeni ve nötropenik ateş dışında, planlanan tedavileri tamamlama, mukozit ve ishal oranları açısından 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 tedavi ile ilişkili nötropeni, nötropenik ateş ve nöropati açısından ise literatür bilgileriyle farklılıklar bulunmaktadır.

**Sonuç:** Opere kolon kanserli gerek evre II gerek evre III hastalarımızda adjuvan kemoterapi uygulamaları sırasında daha az sıklıkta yan etki ile karşılaşmışlardır.

**Anahtar kelimeler:** Kolon kanseri, adjuvan kemoterapi, toksisite

#### ABSTRACT

**Objectives:** The aim of this study was to evaluate compliance of the stage II-III colon cancer patients to the adjuvant chemotherapy and to investigate the results of adjuvant chemotherapy in terms of toxicity in the same group of patients.

**Materials and Methods:** 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 (5 Fluoro-urasil/leucovorin) chemotherapy regimen and the resting 10 (19.9%) patients were treated with FOLFOX (Oxaliplatin/5 Fluoro-urasil/leucovorin) chemotherapy regimen. Toxicities that emerged after treatment and patient adherence to treatment was evaluated.

**Results:** Patients who were treated with FUFA chemotherapy regimen had better percentages of chemotherapy regimen completion, lesser mucositis and diarrhea rates, except neutropenia and neutropenic fever. 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. There were differences between our results and literature in rates of neutropenia, neutropenic fever and neuropathy.

**Conclusions:** Less adverse effects were seen in adjuvant chemotherapy application of operated colorectal cancer patients with either stage II or stage III.

**Key words:** Colon cancer, adjuvant chemotherapy, toxicity.

## GİRİŞ

Kolorektal kanserler ABD’de hem erkeklerde hem de kadınlarda en sık tanı konulan üçüncü kanserdir. Kanser ölümlerine bakıldığında yine benzer şekilde her iki cinsiyette de 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<sup>1,2</sup>. 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 remisyonadaki hastalara uygulanan kemoterapidir. Bu uygulamanın temelini oluşturan iki neden vardır: 1) Cerrahi esnasında sınırlı olarak görülen bazı tümörlerin yüksek oranda nüksleri (örnek Duker B veya C kolon-rektum kanserleri, meme kanseri, yumuşak doku sarkomları gibi) 2) Nüks gösteren hastalıkta kemoterapi veya kombine tedavi modalitelerinin çoğu kez şifa sağlayıcı olmamaları<sup>3</sup>.

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 kuşkuyla olmakla beraber 80’li yılların sonuna gelindiğinde yapılan bir çalışmada kolon kanserli hastalara post-operatif dönemde adjuvan levamisole 5 Fluoro-urasil (5 FU) eklenmesinin yaşam süresini uzattığı görülünce kolon kanseri tedavisinde yeni bir döneme girilmiş oldu<sup>4</sup>. Daha sonra yapılan çalışmalarla halen kullanılmakta bulunan 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 amacımız, İç Hastalıkları-Medikal Onkoloji polikliniğinde operasyon sonrası adjuvan kemoterapi alan evre 2- 3 kolon kanserli hastaların verilerini retrospektif olarak inceleyip, tedavi ile ilişkili toksisite ve hastaların tedaviye uyumlarının analizini yapmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

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 (anüsün 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. Evreleme de American Joint Committee on Cancer TNM sistemi kullanıldı. Hastalara ait bilgiler retrospektif olarak Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı hasta dosya arşivi ve hastanenin 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<sup>2</sup> 1. ve 5. günler arası FA 20 mg/m<sup>2</sup> 1. ve 5 günler arası 28 günde bir toplam 6 kür şeklinde idi (Mayo Klinik rejimi)<sup>5</sup>. FOLFOX-4 için oksaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> 1.gün 2 saatlik infüzyon, FA 200 mg/m<sup>2</sup> Y setiyle oksaliplatin ile birlikte 2 saatlik infüzyon 1. ve 2. gün, 5 FU 400 mg/m<sup>2</sup> intravenöz bolus 1. ve 2. gün, 5 FU 600 mg/m<sup>2</sup> 22 saatlik infüzyon 1. ve 2. gün her 14 günde bir toplam 12 kür şeklinde idi<sup>6</sup>.

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 semptomları grade 5 skorlama advers olaylara bağlı ölümleri ifade etmektedir<sup>7</sup>.

Çalışmamız sonunda elde edilen bulgular istatistikî olarak değerlendirildi. Bulguların yüzdeleri, ortalama değerleri ve standart sapmaları hesaplandı. İstatistiksel değerlendirmeler, bilgisayar ortamında SPSS 11.5 for Windows bilgisayar programı kullanılarak yapıldı.

**BULGULAR**

Bu çalışmaya Aralık 2000–Aralık 2007 arası takip edilen toplam 51 hasta alındı. Bilgilerine tam ulaşamayan 11 hasta çalışma dışı bırakıldı. Hastaların 33'ü (%64.7) erkek, 18'i (%35.3) kadındı. Hastaların yaş ortalaması  $58.6 \pm 11.1$  (37-80 yıl) 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).

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. Bulgular Tablo 1'de özetlenmiştir.

**Tablo 1.** Tedavi alan ve almayan hastaların demografik verileri, evreleri ve lokalizasyonu

	Toplam Hasta (n=51)		Tedavi almayan (n=11)		FUFA (n=30)		FOLFOX (n=10)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Cins								
Erkek	33	64.7	7	63.6	23	76.7	3	30
Kadın	18	35.3	4	36.3	7	23.3	7	70
Evre								
Evre 2	37	72.5	7	63.6	30	100	0	0
Evre 3	14	27.5	4	36.3	0	0	10	100
Tümör lokalizasyonu								
Çıkan kolon	17	33.3	2	18.2	9	30	6	60
Transvers kolon	5	9.8	2	18.2	2	6.7	1	10
İnen kolon	29	56.9	7	63.6	19	63.3	3	30

FUFA tedavisi alan hastaların yaş ortalaması  $58.3 \pm 11.1$  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. FUFA tedavisi alan hastaların aldığı toplam kür sayısı 162 iken, ortalama kür sayısı  $5.4 \pm 1.3$  idi. Yan etkiler açısından değerlendirildiğinde FUFA tedavisi alan hastaların 26'sında (%86.7) mukozit görülmezken 1 hastada (%3.3) grade 1–2, 3 hastada (%10) grade 3–4 mukozit görülmüştür. Tedavi ile ilişkili nötropeni açısından değerlendirildiğinde 29 hastada (%96.7) nötropeni görülmezken, 1 hastada (%3.3) grade 3–4 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 (Tablo 2).

**Tablo 2.** Tedavilere bağlı toksisite sonuçları

Toksisite	FUFA (n=30)	FOLFOX (n=10)
	n (%)	n (%)
Mukozit		
Grade 1-2	1 (3.3)	0
Grade 3-4	3 (10.0)	0
Nötropeni		
Grade 1-2	1 (3.3)	4 (40.0)
Grade 3-4	0	2 (20.0)
Nöropati		
Grade 1-2	0	2 (20.0)
Grade 3-4	0	0
İshal		
Grade 1-2	10 (33.3)	0
Grade 3-4	1 (3.3)	1 (10.0)

FOLFOX tedavisini alan hastaların yaş ortalaması  $53 \pm 9.78$  idi. FOLFOX tedavisi alan 10 hastanın aldığı toplam kür sayısı 104 iken ortalama kür sayısı  $10.4 \pm 3.37$  idi. Bu tedaviyi alan hastalardan 2 tanesi (%20) 4 kür, 8 tanesi (%80) 12 kür tedavi almıştı. 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) grade 1–2 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 (Tablo 2).

## TARTIŞMA

Opere kolon kanserli evre III hastalar için primer cerrahiye takiben 6 ay adjuvan kemoterapi yapılmasının gerek hastalısız 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/oksalipatin<sup>6,8</sup>. Diğer seçenekler şunlardır: tek ajan olarak kapesitabin (kategori 2A)<sup>8</sup> veya 5FU/LV (kategori 2A)<sup>9,10</sup>.

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<sup>9</sup>. SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) veri tabanları kullanılarak yapılan analizde evre II hastalık için adjuvan kemoterapi uygulanan ve uygulanmayan hastalar karşılaştırıldığında 5 yıllık sağkalım açısından anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir<sup>11</sup>. Ancak yüksek riskli evre II hastalar için NCCN klavuzunda 5FU/LV, tek başına kapesitabin veya 5FU/LV/oksalipatin (hepsi için kategori 2A) uygulanabileceği yönünde panel görüşü vardır<sup>2,12</sup>. 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<sup>12</sup>.

Kliniğimizde ve bu çalışma dahilindeki evre III opere kolon kanserli hastalarda adjuvan kemoterapi standart öneri ve uygulamamız NCCN klavuzunda da kategori 1 de tavsiye edilen infüzyonel 5FU/LV/oksalipatin (FOLFOX 4) şeklindedir. Kemoterapi şeması MOSAIC çalışmasında kullanılan şemanın aynısı olup, materyel metod kısmında uygulama şemasından bahsedilmiştir. Oksaliplatinin 5 FU/LV ile kombine edildiği NSABP C07 çalışmasında adjuvan tedavide etkinliği gösterilmiş olan FLOX rejimi<sup>13</sup> 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 X-ACT<sup>14</sup> 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 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 belirtilen gruplara hasta ve yakınları ile görüşülerek tedavinin getirebileceği etkinlik ve yan etki bildirilerek tedavi önerilmiştir. Yüksek riskli hastalar literatürde şu şekilde tariflenmektedir: T<sub>4</sub> tümörü olanlar (evre IIB), az diferansiye histoloji (grade 3,4), peritümöral lenfovasküler tutulumu olanlar, başvuru anında bağırsak tıkanıklığı olanlar, lokalize perforasyonu olan T<sub>3</sub> lezyonlar, sınırları belirsiz yada pozitif olan lezyonlar, cerrahide yeterince örneklenmemiş lenf düğümü (12 lenf nodundan daha az, T<sub>herhangi</sub><sup>7</sup> Nx) içeren hastalar<sup>2,12</sup>. 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 kullanılabilir rejimler içinde gösterilen oral kapesitabin, 5 FU/LV/oksalipatin kombinasyonu ülkemizde çalışmanın başladığı tarihte de ve günümüzde de adjuvan tedavide onaylı olmadığı için önerilmemiş ve kullanılmamıştır.

Adjuvan kemoterapi uygulamalarında en önemli sorun hastaya verilen tedaviyle beraber ortaya çıkacak erken ve geç dönem yan etkiler olup

bunlar hastanın tedaviye uyumunu etkilemektedir. Bu çalışma kapsamında FUFA tedavisini alan hastaların %80'i başlangıçta planlanan kemoterapiyi tam olarak alabilmişlerdir. Mayo klinik çalışmasında ise hastaların ancak %51'i başlangıç dozunu tamamlayabilmişler veya bu dozun %80'ini alabilmişlerdir<sup>5</sup>. 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<sup>15</sup>. FUFA tedavisi alan hastalarımızın tedavi ile ilişkili ortaya çıkan yan etkileri literatür bilgileri ile karşılaştırıldığında; 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; 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 ishal oranları karşılaştırıldığında; 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 açısından belirgin farklılık vardır. Tedavi ile ilişkili yan etkiler açısından 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 duyarlılıklarının 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. Çünkü 5 FU'nun intravenöz uygulama sonrası % 80'i karaciğerde dihidroprimidin dehidrogenaz tarafından inaktif dihidro-5 FU'ya metabolize edilir. İlacın geri kalan kısmı hedef hücrelerde florodeoksiüridin monofosfata aktive edilir. Dihidroprimidin dehidrogenaz enzimindeki eksiklikler toksisitenin ciddi şekilde artmasına sebep olmakta olup, böylesi bir durum çok az hastada görülmektedir<sup>19</sup>. Ancak genetik çalışma ile bunların desteklenmesi gerekmektedir. Ayrıca ülke bazında veri tabanının oluşturularak kendimize ait verilerin ortaya konulması da 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 çıkabileceğini de unutmamak gereklidir.

FOLFOX-4 tedavisi alan hastalarımızın % 80'i başlangıçta planlanan tedaviyi alabilmişti. MOSAIC çalışmasında ise bu oran % 74.6 olarak belirtilmiştir<sup>6</sup>. Yan etkiler açısından değerlendirildiğinde FOLFOX tedavisi alan hastaların hiç birisinde mukozit görülmemiştir. Tedavi ile ilişkili nötropeni açısından MOSAIC çalışmasına göre grade 3-4 nötropeni oranlarımız düşük olmakla birlikte (20%'e karşı % 41.1) grade 1-4 nötropeni oranlarımız daha yüksekti. FOLFOX tedavisi alan hastalarımızın grade 3-4 ishal oranları, MOSAIC çalışmasında ve Petrioli ve ark.<sup>16</sup> adjuvan kullanımı ile ilgili kolon ve gastrik kanserli hastaları da dâhil ettikleri çalışmadakine benzer oranlardadır (Sırasıyla %10, %10.8, % 6.2). FOLFOX tedavisi alan hastalarımızda ortaya çıkan herhangi bir derecede nöropati ile MOSAIC çalışmasında ortaya çıkan herhangi bir derecede nöropati açısından uyumsuzluk bulunmaktadır (%20, %92.1). 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 yetersiz olması yanında, kayıtların yetersizliği de olabilir. Tedavi ile ilişkili akut ve geç nörotoksitenin önlenmesi ile ilgili olarak hastalarımıza rutin olarak

oksaliplatin öncesi MgSO<sub>4</sub> ve Ca glukonat uygulanmaktadır. Ancak bununla ilgili yeterli kayıt bilgilerine ulaşamadık. Bu uygulama rutin olmamakla birlikte Gamelin ve ark.<sup>17</sup> yaptıkları retrospektif bir analizden elde ettikleri sonuçlara bakıldığında etkili olabileceği üzerinde durulmuştur. Ayrıca küçük hasta sayılı bir başka çalışmada bunu destekler mahiyettedir<sup>18</sup>. Ayrıca oksaliplatinin çalışmaya dâhil edilen hastalar dâhilindeki infuzyon süresi rutin olarak 2 saatte tutulmuştur.

Hastalarımızın bize verdikleri irtibat telefonlarından kendilerine veya yakınlarına tam olarak ulaşamadığı için uygun bir sağkalım analizi yapamadık. Bu çalışmamızın eksik taraflarından birini oluşturmaktadır.

Sonuç olarak opere kolon kanserli evre II ve III hastalarda adjuvan kemoterapi uygulamaları dünya genelindeki konsensuslar göz önüne alınarak kliniğimizde ve bu çalışma dahilindeki hastalarda başarı ile ve eşzamanlı olarak uygulanmıştır. Gerek evre 2, gerek evre 3 hastalarımızın her iki tedavi sırasında daha az yan etki ile mücadele ettikleri ve daha iyi tedaviye uyum sağladıkları söylenebilir. 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.

## KAYNAKLAR

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71–96
2. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/colon.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/colon.pdf).
3. Çelik İ, Güllü İ, Barışta İ. Kanser Tedavi Prensipleri ve İlaçlar. İçinde İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S (editörler): İç Hastalıkları, 2. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2003:2052-2074.
4. Laurie JA, Moertel CG, Fleming TR, 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;1447-56.
5. 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;15:246-50.
6. 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 leucovorin adjuvant treatment for colon cancer. *N Eng J Med* 2004;350:2343-51.
7. [http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.html#ctc\\_archive](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.html#ctc_archive).
8. 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).
9. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT). Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. *Lancet* 1995;345:939-44.
10. 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;17:3553-59.
11. 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.
12. 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;22:3408-19.
13. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and stage III colon cancer results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* 2007;25:2156-58.
14. 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 a phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:3509-13.
15. Wolmark N, Bryant J, Smith R, 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;90:1810-16.
16. 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;61:105-11.
17. Gamelin L, Boisdron-Celle, Delva R, et al. Prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity by calcium and magnesium infusions: a retrospective study of 161 patients receiving oxaliplatin combined with 5-fluorouracil and leucovorin for advanced colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:4055-61
18. Muto O, Ando H, Ono T, et al. Reduction of oxaliplatin-related neurotoxicity by calcium and magnesium infusions. *Gan To Kagaku Ryoho* 2007;34:579-81.
19. Kummur S, Norohna V, Chu E. Antimetabolites. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg AS, eds. *Cancer Principles & Practice of Oncology*, 7th edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005:358-374.