

İLERİ EVRE KOLOREKTAL KANSERLERİN TEDAVİSİNDE ERCİYES ÜNİVERSİTESİ SONUÇLARI

The results of Erciyes University in the treatment of advanced stage colorectal cancer

Özlem ER¹, H. Şenol COŞKUN¹, Mustafa ALTINBAŞ², Metin Özkan³, Bülent ESER⁴,
Mustafa ÇETİN⁵, Ali Ünal⁶.

Özet

Amaç: İleri evre kolorektal kanserde 5-fluorourasil içeren kemoterapi rejimlerinin etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Hastalar ve Yöntem: Bu çalışmada Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji kliniğinde Ocak 1994 ile Aralık 2000 tarihleri arasında başvuran, küratif cerrahi yapılamayan ve palyatif amaçlı kemoterapi uygulanan ileri evre kolorektal kanserli 74 hasta retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: 74 hastanın 38'i erkek, 36'sı kadın, ortalama yaş 55 yıl (sınırlar 25-77 yıl) idi. 25 hasta lokal ileri evrede, 49 hasta metastatik evrede idi. Kırkiki hastaya fluorourasil (FU) ve folinik asit (FU+FA), 13 hastaya haftada bir FU, 10 hastaya irinotekan/FU+FA, 9 hastaya FU-doksorubisin-mitomisin C (FAM) kemoterapi şemaları uygulandı. Oniki hastada (%16.2) tam cevap, 25 hastada (%45.6) kısmi cevap saptandı. Tüm hastaların hesaplanan genel sağkalım süresi ortalama 9.50±3.38 ay, progresyonsuz sağkalım süresi ortalama 7.00±2.58 ay idi. Progresyonsuz ve genel yaşam süreleri açısından FU+FA, FU, FAM, irinotekan/FU+FA kemoterapi grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla p=0.19 ve 0.17).

Sonuç: İleri evre Kolorektal kanser (KRK) 'lerin tedavisinde özellikle 5-FU kombinasyonlarını içeren kemoterapinin önemi büyüktür, yaşam süresi ve kalitesine olan etkisi göz önüne alınarak küratif cerrahi yaklaşıma uygun olmayan ve genel durumu iyi olan hastalarda tedavinin geciktirilmeden başlanması öneminin vurgulanması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Fluorourasil, Kemoterapi, Kolorektal kanser

Abstract

Purpose: Determination of efficacy of 5-fluorouracil containing chemotherapy regimens in advanced colorectal cancer.

Patients and Method: In this study, 74 advanced colorectal cancer patients followed at Erciyes University Medical Faculty Medical Oncology clinic between January 1994 and December 2000, to whom curative surgery could not be performed and palliative chemotherapy was administered, were evaluated retrospectively.

Results: Of 74 patients 38 were male, 36 female and median age was 55 years (range 25-77). Twenty-five patients were in locally advanced stage, 49 patients in metastatic stage. 5-fluorouracil (FU) and folinic acid (FU+FA) was administered to 42 patients, FU to 13 patients, irinotecan/FU+FA to 10 patients, and FU-doxorubicin-mitomycin C (FAM) to 9 patients. Complete remission was obtained in 12 patients (16.2%), partial remission in 25 patients (45.6%). Median overall survival was calculated as 9.50±3.38 months and progression free survival 7.00±2.58 months in all patients. There was no statistically significant difference between FU+FA, FU, FAM, irinotecan/FU+FA chemotherapy groups in terms of progression free and overall survival (p=0.19 and 0.17 respectively).

Conclusion: 5-FU combination chemotherapy has an important role in the treatment of advanced colorectal cancer. In respect to effect on survival and quality of life, treatment should be started immediately in good performance patients if curative surgery is not possible.

Key Words: Chemotherapy, Colorectal cancer, Fluorouracil

XIV. Ulusal Kanser Kongresi, 23-27 Nisan 2003, Antalya
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ
İç Hastalıkları. Medikal Onkoloji. Y.Doç.Dr.¹, Doç.Dr.²,
Uzm.Dr.³, Hematoloji. Y.Doç.Dr.⁴, Doç.Dr.⁵, Prof.Dr.⁶.

Geliş tarihi: 28 Kasım 2002

Kolorektal kanserler (KRK); morbidite ve mortalitesi yüksek olması nedeniyle önemli bir sağlık sorunudur. Multidisipliner tedavi yaklaşımları ile erken evre hastalarda kür elde edilebilmesine rağmen ileri evre hastalarda

tedavinin temelini palyatif yaklaşımlar oluşturmaktadır. KRK, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) malign neoplazmlar arasında 4.sıklıkta görülür ve akciğer kanserinden sonra kanserden ölümlerin ikinci nedenidir (1). Türkiye'de ise 1994 yılı verilerine göre gastrointestinal kanserler içinde mide kanserinden sonra ikinci sırayı almaktadır (2).

KRK'in insidansı 40-45 yaşından sonra belirgin olarak artar, her 10 yılda ikiye katlanarak 75 yaş civarında en yüksek düzeyine ulaşır (3). Türkiye'de yaşam süresinin uzaması ile 70 yaşın üzerindeki KRK'li hasta sayısı artış göstermektedir (4). İnsidansın yaşla artması zaman içinde kolon hücrelerinin karsinojenlere maruziyetinin artması ile ilişkilendirilebilir (5). 40 yaşın üzerinde kadın ve erkeklerde görülme sıklığı benzerdir. Erken yaşlarda saptanan olgularda özellikle ailesel risk faktörleri ön plandadır.

KRK'lerin tanısında klinik şüphe ve özellikle yüksek riskli hastalarda semptomların yakın takibi esastır. KRK'lerde uzun yaşam süresi sağlamanın anahtarı erken tanıdır, oysa genel olarak klinik bulgu ve belirtiler ortaya çıktığında hastalık ileri evrededir. Yeni tanı alan olguların ancak %30-35'i lokalize evrededir, diğer %35-40'ı rejyonel tutulum evresinde ve önemli bir oran metastatik hastalık evresinde tanı alır. KRK, makroskopik olarak polipoid-vejetan veya ülseratif-infiltran tiplerde görülür. Histolojik olarak %90'ı adenokarsinomdur. Diferansiyasyon derecelerine göre iyi, orta ve az diferansiye adenokarsinomlar olarak üç derecede değerlendirilirler (6).

KRK'de primer tedavi cerrahidir. Ancak komşu organ invazyonu veya metastaz nedeniyle küratif cerrahi uygulanamayan hastalarda prognoz kötüdür. Bu hastalarda destek tedavi ve kemoterapi yaşam süresi açısından karşılaştırıldığında fluoropirimidin içeren kemoterapi rejimlerinin destekleyici tedaviye üstün olduğu ve yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir (7). Tedavinin etkinliğinin artırılması amacıyla fluorourasilin (5-FU) etkisinin biyokimyasal yolla modülasyonunun yanısıra yeni ilaçlarla yapılan çalışmalar hızla

sürmektedir. Son yıllarda irinotekan, oxaliplatin ve raltitrexed gibi KRK'de etkili yeni ilaçlar geliştirilmiştir. Rougier ve ark. (8) ileri evre KRK tanısı alan 267 olguda devamlı infüzyon 5-FU ile irinotekan uygulamasını randomize olarak karşılaştırmışlar; hem hastalısız sağkalım hem de genel sağkalımı irinotekan kolunda istatistiksel olarak daha iyi bulmuşlardır. Cunningham ve ark. (9) metastatik kolon kanserli 279 olguda irinotekan ve sadece destek tedavisini randomize olarak çalışmışlar, irinotekan kolunda hastalığa bağlı semptomların kontrolü, genel ve sağkalım değerlerini belirgin derecede daha iyi bulmuşlardır. Bu verilere dayanarak ileri evre KRK hastalarında kemoterapinin yeri giderek önem kazanmaktadır.

HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmada Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji kliniğinde Ocak 1994 ile Aralık 2000 tarihleri arasında başvuran, küratif cerrahi yapılamayan ve palyatif amaçlı kemoterapi uygulanan ileri evre kolorektal kanserli 74 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar hakkındaki bilgilere hastane arşivindeki dosyalar ve Onkoloji takip kartlarından ulaşıldı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, tanı tarihi, tümörün lokalizasyonu, yayılım bölgesi, histopatolojisi, uygulandıysa operasyon tipi, palyatif kemoterapi şeması, takip süresi ve son durumu kaydedildi. Kemoterapi protokolleri ve uygulanma şekilleri şöyle idi:

FU+FA: 5- Fluorourasil (FU) 425mg/m²/gün intravenöz (IV) puşe 1-5 gün, folinik asit 20mg/m²/gün IV puşe 1-5 gün, 4 haftada bir,

FU: FU 400mg/m²/gün IV puşe, haftada bir,

İrinotekan/FU+FA: İrinotekan 350mg/m² /gün IV 90 dakika infüzyon, 1. gün, FU 425mg/m²/gün IV puşe 22-26.günler, folinik asit 20mg/m²/gün IV puşe 22-26. günler, 6 haftada bir,

FAM: FU 750mg/gün IV puşe 1,8,19,36. günler,doksorubisin 50mg/gün IV puşe 1 ve 29. günler, mitomisin C 15mg/gün IV infüzyon 1. gün, 60 günde bir.

Genel sağkalım süresi; tanı anından ölüme kadar,

progresyonsuz sağkalım süresi; tedavi başlangıcından progresyon gelişinceye kadar geçen süre olarak ifade edildi. Yaşam eğrileri Kaplan-Meier yöntemiyle hesaplandı ve log-rank yöntemiyle karşılaştırıldı.

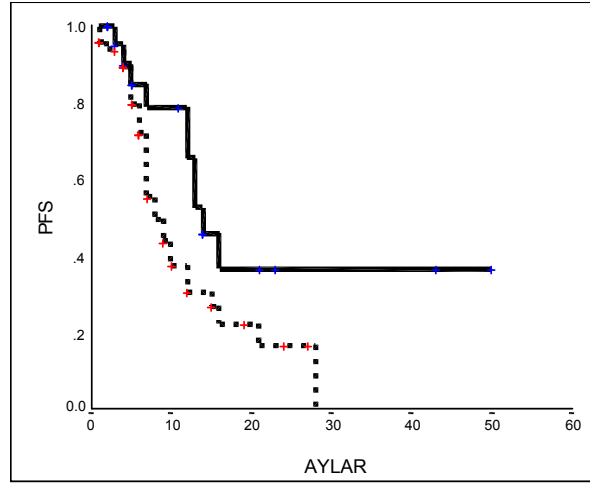
BULGULAR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji kliniğinde Ocak 1994 ile Aralık 2000 tarihleri arasında izlenen ileri evre KRK'li 74 hastanın 38'i erkek, 36'sı kadın, ortalama yaş 55 yıl (sınırlar 25-77 yıl) idi. 66 hastada primer tümör lokalizasyonu saptandı; 2 hastada çekum, 3 sağ kolon, 2 transvers kolon, 5 sol kolon, 12 sigmoid kolon, 4 rektosigmoid bileşke, 38 rektumda lokalize idi. Olguların histopatolojik incelemesinde; 17 hastada iyi diferansiye adenokarsinom (AK), 11 orta diferansiye AK, 2 az diferansiye AK, 10 musinöz AK, 3 taşlı yüzük hücreli karsinom, 1 papiller karsinom saptandı ve 30 hastada diferansiyasyon belirtilmemişti. 54 hastada primer tümöre yönelik palyatif cerrahi tedavi ve karaciğer (KC) metastazlarına yönelik 3 hastada wedge rezeksiyon ve bir hastada KC lobektomi uygulanmıştır. 25 hasta TNM sınıflamasına göre T4 idi, 49 hasta metastatik evrede idi. Metastazlar sıklıkla sırasıyla KC(30), KC+periton (11), KC+over (1), KC+vajen (1), akciğer (1), akciğer+adrenal (1), böbrek+adrenal(1), dalak(1), over+periton (1) idi. Lokal ileri evre hastalıkta periton tutulumu 21, mesane invazyonu 2, uterus ve vajen invazyonu 1er hastada saptandı.

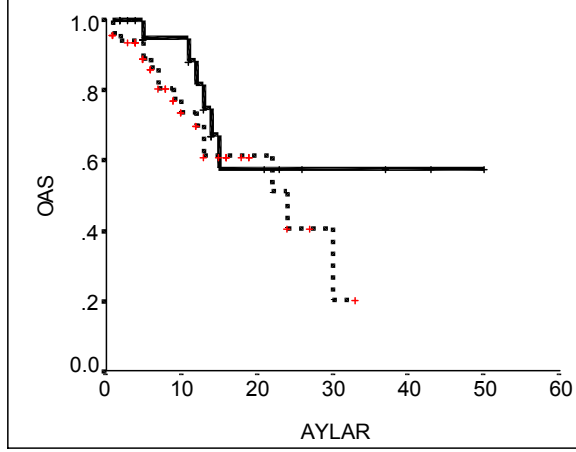
Kırkiki hastaya fluorourasil (FU) ve folinik asit (FU+FA) (2-8 kür), 13 hastaya haftada bir FU (4-28 hafta), 10 hastaya irinotekan/FU+FA (1-10 kür), 9 hastaya FU-doksorubisin-mitomisin C (FAM) (1-8 kür) kemoterapi şemaları uygulandı.

Oniki hastada (%16.2) tam cevap, 25 hastada (%

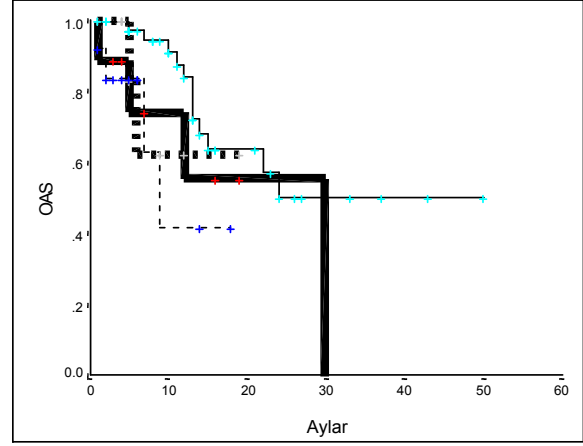
45.6) kısmi cevap saptandı. Tüm hastaların hesaplanan genel sağkalım süresi ortalama 9.50 ± 3.38 ay (%95GA 7.49-11.79), progresyonsuz sağkalım süresi ortalama 7.00 ± 2.58 (%95GA 5.78-9.22) idi. 3 yıllık genel sağkalım oranı %38.5, 3 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı %15.4 olarak hesaplandı. Progresyonsuz sağkalım süresi lokal ileri evre hastalık grubunda ortalama 8.50 ± 3.46 ay (%95GA 5.46-10.79), metastatik hastalık grubunda 4.40 ± 3.12 ay (%95GA 3.29-9.35) olarak hesaplandı ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.04$) (Şekil 1). Genel sağkalım süresi lokal ileri evre hastalık grubunda ortalama 10.50 ± 2.34 ay (%95GA 7.56-12.89), metastatik hastalık grubunda 7.30 ± 4.32 ay (%95GA 5.49-10.45) olarak hesaplandı ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.25$) (Şekil 2). Progresyonsuz ve genel yaşam süreleri açısından FU+FA, FU, FAM, irinotekan/FU+FA kemoterapi grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı



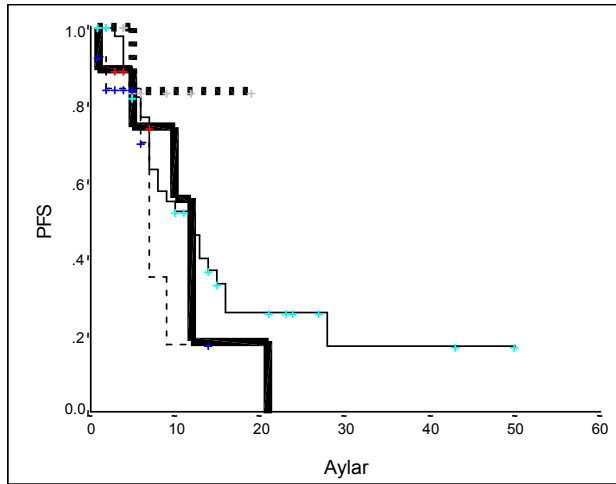
Şekil 1. Hastaların progresyonsuz sağkalım eğrisi (PFS: Progresyonsuz sağkalım)
--- Metastatik hastalık
— Lokal İleri evre hastalık



Şekil 2. Hastaların genel sağkalım eğrisi (OAS: Genel sağkalım)
--- Metastatik hastalık
— Lokal İleri evre hastalık



Şekil 4. Kemoterapi kollarına göre hastaların genel sağkalım eğrisi (OAS: Genel sağkalım)
— FAM
... FU
— FUFA
... İrinotekan/FUFA



Şekil 3. Kemoterapi kollarına göre hastaların progresyonsuz sağkalım eğrisi (PFS: Progresyonsuz sağkalım)
— FAM
... FU
— FUFA
... İrinotekan/FUFA

TARTIŞMA

KRK nedeniyle hastaneye başvuran hastaların önemli bir kısmı ileri evrededir ve küratif cerrahi uygulanamamaktadır. Evre, KRK'lerin prognozunu belirleyen en önemli faktörlerden biridir. Metastaz en sık olarak karaciğerde ve ardından akciğerde görülür (3,6). Bizim hasta grubumuzda da önemli oranda karaciğer metastazı saptandı ve progresyonsuz sağkalım süresi lokal ileri evre hastalık grubunda metastatik hastalara göre anlamlı olarak uzundu.

İleri evre KRK'lerin tedavisinde sistemik kemoterapi uygulamasının önemli bir rol oynadığı 1990lı yıllarda yayınlanan çalışmada sonuçlarında gösterilmiştir. Nordik Gastrointestinal Tümör Çalışma Grubu tarafından yapılan çalışmada metastatik KRK hastalarında semptomlar ortaya çıkmadan önce 5-FU içeren kemoterapi uygulaması ile geç dönemde tedavi uygulanmasına kıyasla semptomsuz yaşam süresi ve progresyona kadar

(sırasıyla $p=0.19$ ve 0.17) (Şekil 3,4).

geçen sürede uzama olduğu gösterilmiştir (10). Scheithauer ve ark. ileri evre KRK hastalarında palyatif kemoterapi (FU/FA/Sisplatin) ile destek tedaviyi randomize bir çalışmada karşılaştırmışlar ve ortanca yaşam süresini kemoterapi grubunda 11 ay, destek tedavi grubunda ise 5 ay olarak saptamışlardır (11).

Fluorourasil, KRK tedavisinde uzun süredir kullanılan bir ilaçtır ve optimum uygulaması ile ilgili araştırmalar halen sürmektedir. 5-FU'nun biyokimyasal yolla modülasyonunda en iyi cevap lökovorinle elde edilmiştir. Yapılan 9 randomize çalışmanın metaanalizinde 5-FU monoterapisine cevap %11.5, 5-FU+FA kombinasyonuna ise cevap oranı %23 olarak bulunmuştur (12). 5-FU+FA kombinasyonu ile genel yaşam süresinin uzaması ve hastalık progresyonuna kadar geçen sürede uzama saptanmıştır (13). 5-FU'nun etkinliğini artırmak için kombinasyonlar denenmiş, 5-FU+metotreksat kombinasyonları ile ümit verici sonuçlar elde edilmiştir. 5-FU monoterapisi ile 5-FU+metotreksat kombinasyonlarının sonuçları karşılaştırılmış ve genel yaşam süresinde (10.7 ay vs 9 ay) küçük ama anlamlı bir uzama sağlandığı gösterilmiştir (14). 5-FU sürekli infüzyonu ve kronomodülasyonu da etkinliği artırmak için uygulanan yöntemlerdir. 5-FU içeren kemoterapi rejimlerinin etkinliğini artırmak için KRK tedavisinde etkili olduğu saptanan yeni ilaçların kullanımı söz konusudur (8,9,15). Randomize faz III çalışmalarda İrinotekan/5-FU+FA içeren kemoterapi rejimleri ile ileri evre KRK'li hastalarda cevap oranı, progresyona kadar geçen süre ve genel yaşam süresi açısından yüksek etkinlik gösterilmiştir (8,9).

Bizim çalışmamızda genel yaşam süresi 10 ay civarında idi ve 3 yıllık genel sağkalım oranı % 38.5, 3 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı %15.4 olarak hesaplandı, kemoterapi grupları arasında genel yaşam süresi ve progresyona kadar geçen süre arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. İrinotekan/FU+FA uygulanan grubun yaşam eğrisi incelendiğinde diğer gruplardan daha iyi seyrettiği izlenmekle beraber anlamlı fark bulunmamasının nedeninin henüz bu grupta takip süresinin kısa ve

hasta sayısının az olmasına bağlanabileceği düşünüldü.

İleri evre KRK'lerin tedavisinde özellikle 5-FU ve yeni ilaçların kombinasyonlarını içeren kemoterapinin önemi büyüktür, yaşam süresi ve kalitesine olan etkisi göz önüne alınarak küratif cerrahi yaklaşıma uygun olmayan ve genel durumu iyi olan hastalarda tedavinin geciktirilmeden başlanması öneminin vurgulanması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer Statistics,2001. CA Cancer J Clin 2001;51:15-36.
2. Kanser bildirimlerinin değerlendirilmesi 1993-1994 SB Kanser Savaş Dairesi Başkanlığı.Yayın no 582 Ankara , 1997.
3. Haskell CM. Colorectal Cancer Natural history, diagnosis, and staging. In: Haskell CM (eds), Cancer Treatment. WB Saunders Company, 2001:pp703-714.
4. Topuz E, Demir C. Sindirim sistemi kanserlerinde epidemiyoloji. Topuz E, Aykan F (eds), Sindirim Sistemi Kanserleri. İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları, 1998:ss 3-11.
5. Endo T, Ookawa K, Tanaka M, Nakaji S, Tsuchida S, Sugawara K. Differences in carcinogenesis by the length of carcinogen exposure period in rat colon. Digestive Diseases and Sciences 2001;46(1): 109-117.
6. Dayal Y, DeLellis DA. The gastrointestinal tract. In: Cotran, Kumar, Robbins (eds), Robbins Pathologic Basis of Disease (4th ed). WB Saunders Company, 1989: pp827-910.
7. Scheithauer W, Rosen H, Kornek GV, et al. Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. Br Med J 1993; 306:752-755.
8. Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E, et al. Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. Lancet 1998;352:1407-

- 1412.
9. Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998;352:1413-1418.
 10. Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group. Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: a randomised trial. *J Clin Oncol* 1992;10:904-911.
 11. Scheithauer W, Rosen H, Kornek GV, et al. Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *BMJ* 1993;306:752-755.
 12. Advanced colorectal cancer meta-analysis project. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. *J Clin Oncol* 1992;10:869-903.
 13. Poon MA, O'Coell MJ, Wieand HS, et al. Biochemical modulation of fluorouracil with leucovorin: confirmatory evidence of improved therapeutic evidence of improved therapeutic efficacy in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1991;9: 1967-1972.
 14. Advanced colorectal cancer meta-analysis project. Metaanalysis of randomized trials testing the biochemical modulation of fluorouracil by methotrexate in metastatic colorectal cancer: evidence in terms of response rate. *J Clin Oncol* 1994;12:960-969.
 15. Er Ö, Altınbaş M, Coşkun HŞ, Çetin M, Eser B, Ünal A. Fluourasil bazlı rejimlere dirençli metastatik kolorektal kanserli hastalarda irinotekan kullanımı. *Kanser Gündemi* 2000; 5 (3): 59-60.