KLİNİK ÇALIŞMA/CLINICAL TRIAL
Ege Klin Tıp Derg 2019;57 (2): 86-90

Tedavi Dirençli Metastatik Kolorektal Kanser Tanılı Hastalarda Raltitrexed Tedavisinin Etkinliği ve Güvenirliliği

The Efficacy and Safety of Raltitrexed Therapy in Patients with Treatment Resistant Metastatic Colorectal Cancer

Yaşar YILDIZ*0000-0002-2912-3835
Halil TAŞKAYNATAN*0000-0002-3671-6540
Özlem ÖZDEMİR*0000-0003-2520-5953
Ahmet ALACACIOĞLU*0000-00033428-5932
Utku OFLAZOĞLU*0000-0002-6819-5831
Yüksel KÜÇÜKZEYBEK*0000-0003-3173-7999

*Department of Medical Oncology, Izmir KatipCelebi University Ataturk Training and Research Hospital, Izmir, Turkey

Yazışma Adresi: Yaşar YILDIZ
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Medikal Onkoloji Kliniği
e-mail: dryasar2706@yahoo.co.uk

Geliş Tarihi: 07.01.2019
Kabul Tarihi: 10.02.2019

Öz

Giriş ve Amaç : Raltitrexed, doğrudan ve spesifik bir timidilat sentezi inhibitörü olarak geliştirilmiştir. Metastatik kolorektal kanserde (mKRK) 5-florourasile (5-FU) benzer aktivite gösterdiği bulunmuştur. Çalışmamızın amacı mKRK tanılı hastalarda standart tedavi protokolleri sonrası hastalık progresyonunda raltitrexed tedavisinin etkinliğini ve güvenirliliğini değerlendirmektir. **Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmaya 2012-2018 yılları arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji kliniğinde tedavisi ve izlemi yapılmış mKRK' li hastalar dahil edildi. Standart antı-VEGF, anti-EGFR, okzaliplatin ve irinotekan tedavilerini almış, progresyon göstermiş ve sonrasında Raltitrexed uygulanmış hastalar çalışmaya dahil edildi.Veriler retrospektif olarak incelendi. **Bulgular:** Tüm hastaların genel sağkalım analizinde medyan genel sağkalım (GSK) 6 ay (2-18) saptanırken medyan progresyonsuz sağkalım (PSK) 3 ay (1-9) saptandı. Hastaların 2 (7.1%)'sinde stabil yanıt görülürken diğer 26 (92.9%) hastada progresyon görüldü. Hastalık kontrol oranı 7,1% olarak saptandı. Hastalar toksisite gelişimi açısından incelendiğinde en sık görülen toksisite hematolojik yan etki olup non hematolojik yan etkiler arasında ise en sık ishal ve bulantı-kusma görüldü. Tedavi ile ilişkili yan etkiler nedeniyle 7 (25%) hasta hastaneye yatışı yapılmıştır.

Tartışma ve sonuç: Çok sıra tedavi almış metastatik kolorektal kanser tanılı hastalarda raltitrexed tedavisinin etkinliği sınırlıdır.

Anahtar Kelimeler: Metastatik kolorektal kanser, Raltitrexed, progresyonsuz sağkalım

Abstract

Aim: *Raltitrexed* is a highly *selective inhibitor* of *thymidylate synthase.* It was demonstrated that it showed similar activity to 5-fluorouracil (5-FU) in metastatic colorectal cancer (mCRC). The aim of our study is to evaluate the efficacy and safety of raltitrexed therapy in patients with chemotherapy resistant Mcrc. **Material and Methods**: In the present study, patients with pathologically confirmed mCRC who were on raltitrexed within the period between 2012 and 2018 were evaluated retrospectively.**Results**: Of the 28 patients included in this study,The median overall survival was 6 months (2-18), median progression-free survival was 3 months (1-9). Two patients(7.1%) had stable response to the treatment and progression was observed in the other 26 (92.9%) patients. The disease control rate was 7.1%.The most common toxicity was hematological side effect and the most common non-hematological side effects were diarhea, nausea and vomiting. Seven (25%) patients were hospitalized due to treatment-related side effects.

Conclusion: The efficacy of raltitrexed treatment is limited in patients with metastatic colorectal cancer who havein heavily pretreated patients.

Keywords: Metastatic colorectal cancer, Raltitrexed, progression-free survival

Giriş

Kolorektal kanserler, dünya çapında önemli bir sağlık sorunudur ve en yaygın görülen kanserlerden biridir. Son olarak 2017 yılında yayınlanan epidemiyolojik bir rapora göre, kolorektal kanserlar en çok teşhis edilen ve kanser ilişkili en sık üçüncü ölüm sebebidir[1]. Ülkemizde de Sağlık Bakanlığı 2015 yılı istatistiklerine göre erkeklerde ve kadınlarda görülen en sık üçüncü kanser türüdür. İnsidansı erkeklerde 100 binde 23.1, kadınlarda ise 100 binde 14.4'dür[2].Ortalama medyan yaşı 68 olup, olguların % 90'ı 50 yaş ve üzeridir[1]. Hastalığın seyrini belirleyen en önemli prognostik parametre hastalığın evresidir. Metastatik hastalık evresinde ise hastaların performans durumları ve hastalığın yaygınlığı önemli prognostik parametrelerdendir. Kolorektal kanserden ölüm oranı özellikle sistemik tedavideki gelişmelere bağlı olarak azalmıştır. Kemoterapi, metastatik kolorektal kanserin birincil tedavisidir ve son on yılda yeni tedavilerde dikkate değer gelişmeler ortaya çıkmıştır. Kolorektal kanserlerin tedavisinde epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR)'ne karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikor olan setuksimab veya panitumumab veya vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF)'ne karşı geliştirilmiş monoklonal antikorlar olan bevasizumab, ziv-aflibercept, regorafenib bulunmaktadır ve bu ilaçlara 'hedefli' ajanlar denir. Ras mutasyon analizlerine göre bu ilaçları sıralı olarak kullanabilmekteyiz. Metastatik hastalığı olan hastalarda tümör eğer RAS mutasyonuna sahip değilse bir vasküler endotelyal büyüme faktörü inhibitörü (bevasizumab veya aflibercept) veya bir epidermal büyüme faktörü inhibitörü (Panitumumab veya Setuksimab) ile birlikte, fluorourasil ve folinik aside irinotekan (FOLFIRI) veya oksaliplatin (FOLFOX) ilavesi güncel standart tedaviyi temsil etmektedir. Böylece biyolojik tedavilerin kullanıma girmesinden sonra mKRK tanılı hastaların medyan sağkalımı 40 ayların üzerine ulaşmıştır[3]. Sağkalımlardaki bu artışta; patoloji ve moleküler biyoloji alanındaki gelişmeler, metastazektomi gibi lokal cerrahi girişimlerin daha yaygın olarak uygulanması, radyoterapi tekniklerindeki gelişmelerin de katkısı vardır.

Timidilat sentaz (TS), DNA biyosentezi için gerekli bir öncü olan deoksi timidin monofosfat (dTMP)'ın sentezinde yeralan anahtar bir enzimdir. Deoksiüridin monofosfatın (dUMP) dTMP'ye bir metil donör (5, 10-metilen-tetrahidrofolat) ile dönüştürülmesini ve pirimidin nükleotit sentez yolundaki tek hücre içi timidilat kaynağını katalize eder[4,5,6]. TS aktivitesi dTMP'nin hücre içi de novo tek kaynağını oluşturduğundan, TS hücresel proliferasyon ve büyüme için gereklidir. Bir folat analogu olan Raltitrexed (Tomudex), doğrudan ve spesifik bir timidilat sentaz inhibitörü olarak geliştirilmiştir[4]. Raltitreksed ayrıca, uzun süreli TS inhibisyonu nedeniyle bolus 3 haftalık programlar şeklinde uygulandığı ve daha az komplikasyonlarla (kateterle ilişkili tromboz, enfeksiyonlar gibi) ilişkili olduğu ileri sürülmüştür[7]. 5-FU'nun aksine, folat analogları yavaş katabolizmaya tabi tutulmaktadır ve de metabolik aktivasyona veya folinik asit gibi bir modüle edici ajana ihtiyaç duymamaktadır[8].

Tavsiye edilen raltitrexed dozu 3.0 mg / m2' dir[9].Etkinliği, kolorektal kanser, malign mezotelyoma, mide kanserleri de dahil olmak üzere çeşitli solid tümörlerde gösterilmiştir[6,7,10,11]. Raltitrexed, KRK'de monoterapi olarak ve 5-FU yerine yapılan kombinasyonlarda yoğun olarak araştırılmıştır ve ülkemiz dahil birçok ülkede metastatik KRK tedavisi için onaylanmıştır. Kolorektal kanserde hem tek ajan olarak hem de diğer ilaçlarla kombinasyon halinde etkilidir. Özellikle kardiyolojik risk faktörleri olan veya kardiyotoksisite öyküsü olan hastalarda kullanılmaktadır[8,12].

Biyolojik tedavilerin kullanımı sonrası progresyon göstermiş hastalarda kemoterapi seçenekleri sınırlıdır. Raltitrexed, son 10 yılda hedefe yönelik tedavilerin kullanımına girmesinden sonra kendine ilk üç tedavi seçiminde etkinlik nedeniyle yer bulamamıştır. Hastaların performans durumlarının iyi olması halinde hastaların tedavi istekleri olabilmektedir. Bu çalışmada güncel tüm tedavileri kullandıktan sonra progrese olan mKRK'li hastalarda kurtarma rejimi olarak kullanmış olduğumuz raltitrexed tedavisinin etkinlik ve güvenilirliğinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntemler

Çalışmamızda 2012-2018 yılları arasında İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniği'ne başvuran 18 yaşından büyük, histolojik olarak kolorektal karsinom tanısı doğrulanmış, ECOG performans skoru ≤2 olan ve lokal ileri veya metastatik kolorektal kanserli hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Standart antı-VEGF, anti-EGFR, okzaliplatin ve irinotekan tedavilerini almış, progresyon göstermiş ve sonrasında Raltitrexed uygulanmış hastalar çalışmaya dahil edildi. Koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, akut veya kronik böbrek yetmezliği, akut veya kronik karaciğer yetmezliği olanlar, hematolojık rezervi kötü hastalar ve sekonder malignitesi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu' na uygun olarak ve 130 karar nolu ve 8.11.2018 tarihli etik kurulu onayı alınarak yapıldı.

Tedavi planı ve toksisite değerlendirimi

Raltitrexed tedavisi 3 mg / m2 (15 dakikalık infüzyon) olarak uygulandı ve tedavi rejimi 21 günde bir tekrarlandı. Kemoterapi öncesi rutin serum biyokimya ve hemogram değerlerine bakıldı. Fizik muayeneleri yapıldı. Kemoterapi öncesi standart premedikasyon tedavisi uygulandı. Her üç kemoterapi siklusundan sonra ve/veya klinik progresyon sonrası radyolojik yanıt değerlendirmesi yapıldı. Hastalar hematolojik ve hematolojik olmayan toksisiteler açısından Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Versiyon 5.0 kriterleri kullanılarak değerlendirildi.

Sağkalım Değerlendirilmesi

Genel sağkalım (GSK); Raltitrexed tedavisinin başlangıcından ölüm (herhangi bir sebeple ölüm) tarihine ya da analiz tarihine kadar geçen süre olarak hesaplandı. Progresyonsuz sağkalım (PSK); Raltitrexed tedavisinin başlangıcından progresyon saptanan ya da son izlem tarihine kadar geçen süre olarak hesaplandı.

Hastalık kontrol oranı olarak stabil yanıt, parsiyel yanıt ve tam yanıt alınan hastaların bütünü alındı.

İstatiksel analiz

Verilerin analizi SPSS 20 paket programı kullanılarak yapıldı.Verilerin istatistiksel değerlendirmesinde sağkalım analizi için ''Kaplan-Meier metodu'' kullanıldı ve P değerinin <0,05 olması durumunda istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar

Çalışmamızda 2012-2018 yılları arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'nde lokal ileri ve/veya mKRK'lı hastalar tarandı ve Raltitrexed tedavisi almış 28 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların karakteristik bulguları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri

	Hasta Sayısı (n=28)	%
Yaş, median (aralık)	61 (42-75)	
Cinsiyet		
Erkek	22	78.6
Kadın	6	21.4
ECOG PS		
0	18	64.3
1	10	35.7
Tanı anındaki evre		
Evre II	1	3.6
Evre III	9	32.1
Evre IV	18	64.3
Tümör grade		32.1
Grade 2	23	82.1
Grade 3	5	17.9
Tümör lokasyonu		
Sağ kolon	9	32.1
Sol kolon	19	67.9
RAS durumu		
Mutant	12	42.9
Wild	13	46.4
Bilinmiyor	3	10.7
Önceden uygulanan kemoterapi sayısı		
3	7	25
4	10	35.7
5	11	39.3
Ex/Sağ		
Exitus	24	85.7
Sağ	4	14.3

ECOG PS,Eastern Cooperative Oncology Group Performans Skoru

Çalışmaya dahil edilen hastaların medyan yaşı 61 (42-75) olup olguların 21.4%'ünü (n=6) kadınlar 78.6%'sını (n=22) erkekler oluşturmaktaydı. Tümörlerin67.9%'u(n=19) sol kolon yerleşimliydi. Sadece iki hasta (7.1%) müsinöz karsinom özelliğindeydi. RAS mutasyon oranı 42.9%'du. Hastaların 39.3%'unda (n=11) beşinci, 35.7% (n=10) dördüncü sırada raltitrexed tedavisi almıştı. Hastaların tanı anındaki evreleri ise; 1 hasta (3.6%) evre 2, 9 hasta (32.1%) evre3 ve 18 hasta (64.3%) evre 4 hastalardı. Bazal CEA düzeyleri median 13ng/ml (1-20536) ve median CA 19-9 düzeyi 46ng/ml'dır (2-375000). Hastaların ECOG performans durumları 0 olan 18 (64.3%) ve 1 olan 10 (35.7%) hasta bulunuyordu. Analiz sırasında hastaların 4 (14.3%) yaşıyor iken 24 (85.7%) hasta vefat etmişti.

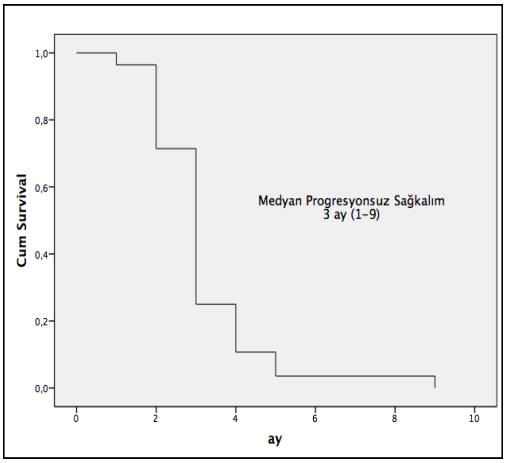
Hastaların tedavi yanıt oranları tablo 2'de gösterilmiştir.

Hastaların 2 (7.1%)'sinde stabil yanıt görülürken diğer 26 (92.9%) hastada progresyon görüldü. Mediyan progresyonsuz sağkalım 3 ay (1-9 ay) olarak hesaplandı (Figür 1). Tüm hastaların mediyan genel sağkalım süresi 6 ay (2-18) olarak bulundu (Figür 2). Hastalık kontrol oranı 7.1%' dir.

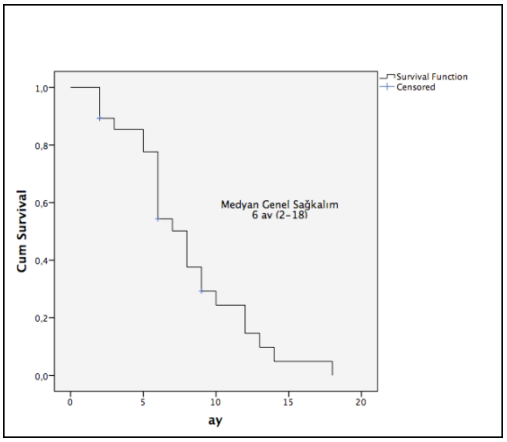
Tablo 2.Raltitrexed tedavisine yanıt oranları

	Hasta sayıları (n=28) n (%)
TY	-
PY	-
SY	2 (7.1)
PH	26 (92.9)

TY, Tam yanıt; PR, parsiyel yanıt; SY, stabil yanıt; PH, progresif hastalık



Figür 1.Hastaların Progreysonsuz sağkalım eğrisi



Figür 2. Hastaların genel sağkalım eğrisi

Hastalarda görülen yan etkiler tablo 3'de gösterilmiştir. Hastalarda toksisite gelişimi açısından incelendiğinde en sık görülen toksisite hematolojik yan etkilerdi. Grade 1-2 lökopeni 71.4%, Grade 1-2 nötropeni 60.7%, Grade 1-2 anemi 71.3%, Grade 1-2 trombositopeni 57.2% oranında yan etki görülürken grade 3 lökopeni 14.3%, grade 3 nötrpeni 21.4%, grade 3 anemi 7.1% ve grade 3 trombositeni 3.6% hastada yan etki görülmüştür. Non hematolojik yan etkiler arasında ise yorgunluk, ishal ve bulantı-kusma görüldü. Hastalarda grade 1-2 stomatit 49.9% oranında görülürken grade 3-4 yan etki olmadı. Grade 3 bitkinlik-yorgunluk yan etki tanımlayan hastaların oranı 42.9% olmuştur. Tedaviyi yan etkiler nedeniyle planlanan sürede alamayan hasta sayısı 18 (%64.3) dür. Tedavi ile ilişkili yan etkiler nedeniyle hastaların 7'si (%25) hastanede yatışı yapılmıştır.

Tablo 3. Tedavi ilişkili yan etkliler

	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)
Lökopeni	13 (46.4)	7 (25.0)	4 (14.3)
Nötropeni	10 (35.7)	7 (25)	6 (21.4)
Anemi	12 (42.8)	8 (28.5)	2 (7.1)
Trombositopeni	11 (39.3)	5 (17.9)	1 (3.6)
AST/ALT Yüksekliği	19 (67.9)	2 (7.1)	2 (7.1)
Stomatit	6 (21.4)	8 (28.5)	
Yorgunluk	6 (21.4)	10 (35.7)	12 (42.9)
Bulantı-Kusma	13 (46.4)	4 (14.2)	
Kabızlık	6 (21.4)		
İshal	13 (46.4)	3 (10.7)	1 (3.6)

Tartışma

Çalışmamızda standart tedavi modelitelerini kullanmış ve progresyon göstermiş lokal ileri ve/veya metastatik KRK tanılı ve raltitrexed tedavisi almış hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların medyan progresyonsuz sağkalımı 3 ay (1-9) saptanırken medyan genel sağkalım 6 ay (2-18) saptandı.

Bir folat analogu olan Raltitrexed, doğrudan ve spesifik bir timidilat sentaz inhibitörü olarak geliştirilmiştir[4]. Metastatik kolorektal kanserde 5-FU'ya benzer etkinliği erken klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Özellikle, mKRK ve kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalar için alternatif bir seçenek olarak görünmektedir[12].Raltitrexed güncel olarak 5-FU ve folinik asit bazlı rejimlerin tolere edilmediği veya uygun olmadığı ileri KRK'nin palyatif tedavisi için kullanılmaktadır.

Raltitrexed mKRK'de monoterapi olarak ve 5-FU yerine yapılan kombinasyonlarda yoğun olarak araştırılmıştır[12,13,14].Raltitrexed 1995 yılında, randomize kontrollü bir çalışmada ilk kez doğrudan 5-FU ile karşılaştırıldı. Cunningham ve arkadaşları tarafındanklinik sonuçları bildiren bu ilk faz III çalışmada, tedavi edilmemiş mKRK'lı 439 hasta iki kola randomize edildi. Bir gruba 21 günde bir 3 mg / m2 dozunda raltitrexed uygulanırken diğer kola 5-FU + folinik asit (Mayo rejimi) kemoterapi rejimi uygulanmıştır. Yanıt oranları iki kol için benzerdi. İki grup arasında genel sağkalımda, progresyona kadar geçen süre ve objektif yanıt açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Bu çalışmayla birlikte yapılan dört faz III randomize çalışmanın üçünde, raltitrexed kolunda medyan sağkalım 9.7-10.9 ay bulunurken, bolus veya infüzyonlu 5-Florourasil-Lokoverin kolunda 10.0-12.7 ay saptandı[12]. Toplam dört çalışmada da, raltitrexed ile bolus ya da infüzyonlu 5-FU bazlı rejimler açısından yanıt oranları eşdeğerdi. Buna karşın çalışmaların ikisinde progresyona kadar geçen süre 5FU koluna karşın raltitrexed kolunda daha kısaydı[12]. Raltitirexed ayrıca okzaliplatin ve irinotekan içeren kombinasyon kemoterapi rejimlerinde de kullanılmıştır .Gastrointestinal Sistem Karsinomları (GISCAD) grubu tarafından mKRK tanılı hastalarda ilk basamak kemoterapi olarak Raltitrexed ve oxaliplatin (TOMOX) kombinasyon kemoterapi rejimi araştırılmıştır. Etkili ve iyi tolere edilen bir rejim olduğu, uygulama kolaylığı ve hasta toleransı, tekrarlanan ve uzamış 5FU infüzyonları ile fluoropirimidin bazlı rejimlere bir alternatif olarak önerilmiştir[15]. 2012 yılında lokal ileri mKRK tanılı hastalarda birinci sıra tedavi olarak FOLFOX4 ve TOMOX kemoterapi rejimlerinin karşılaştırıldığı çalışmada objektif yanıt oranları % 45'e karşılık % 36 saptanmıştır. FOLFOX4 kolunda istatiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Farklı toksisite profillerine sahip olmakla beraber çalışmada genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım sonuçları benzerdi[16].Cancer Care Ontario grubunun yaptığı bir derlemede raltitrexed alan hasta grubunun genel sağkalım süresi 10.2 ay saptanmıştır. Sandro ve arkadaslarının yaptıgı bır derlemede TOMOX ve TOMIRI alan hastalar değerlendirilmiştir[17]. Bu çalışmada mGSK 14.6 ay ve mPSK 6.7 ay hesaplanmıştır.Bizim çalışmamızda ise mGSK 6 ay (2-18), mPSK 3 ay (1-9) olarak bulunmuştur. Objektif yanıt alan hasta sayısı 2 (%7.1)' dir. Medyan sağkalım sürelerinin düşük olması hastaların çok sıra tedavi almasına bağlı kırılganlıklarının artması nedeniyle olabilir. Tedavi refrakter mKRK tanılı hastalarda raltrexedin etkinliği ile ilgili yayınlar sınırlıdır. Alfonso ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada tedavi refrakter 80 hastaya uygulanan raltitrexedin etkinliği ve tolerabiltesi değerlendirilmiştir. Objektif cevap elde edilmezken; mPSK ve mGSK süreleri sırasıyla sunduğumuz çalışma ile uyumlu olarak 2,3 ay (1-10) ve 3,1 ay (1-29) saptanmıştır[18].

Raltitrexed'in tolerabilitesi daha önceki çalışmalarda iyi tanımlanmıştır ve sıklıkla asteni, gastrointestinal ve hemaotolojik yan etkiler önplandadır.

Doz sınırlayıcı toksisite, karaciğer transaminazlarında geri dönüşlü asemptomatik artışlar, ishal, lökopeni ve yorgunluğu içermektedir[13].Cunningham ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sıklıkla yan etkiler grade1-2 oranında görülürken grade 3 veya grade 4 yan etkiler; lökopeni 10%, trombositopeni 3%, karaciğer transaminazlarında artma 10%, diyare 13%, bulantı-kusma 12% ve asteni 5% oranında görülmüştür[13]. Liu ve arkadaşlarının yaptığı bir metaanalizde ise grade 3-4 yan etkiler; anemi 5.3%, lökopeni 7.7%, nötropeni 8.9%, troombositopeni 4.5%, stomatit 1.2%, yorgunluk-bitkinlik 7.8%, diyare 12.2%, karaciğer fonksiyon testleri bozukluğu 15.9% ornaında görülmüştür[19]. Bizim çalışmamızda hematolojik yan etkiler daha yüksek oranda görüldü. Non hematolojik yan etkiler arasında en dikkat çeken yan etki bitkinlik- yorgunluktur. Bunun sebebi çok sıra tedavi alan hastalarda hastaların kemoterapi yorgunluğu sonucu oluşan hemodinamilerinin viabil olması olabilir.

Sonuç olarak **raltitrexed,** alternatif olarak sunulduğu 5-Fu tedavisine görece çok yüksek maliyetli bir ilaçtır. Ülkemiz gibi kaynaklarını doğru ve verimli kullanması gereken bir ülkede ilaçların etkinlik-maliyet durumu her zaman göz önünde bulundurulmalıdır. Bu makale, özellikle yüksek maliyetli bu ilacın, refrakter hastalarda kullanımında etkinliğinin çok düşük olduğunu göstermesi bakımından değerlidir.

Kaynaklar

1.Siegel RL, Miller KD, Jemal A,Cancer Statistics, CA Cancer J Clin. 2017 Jan;67(1):7-30.

2.Turkiye Kanser Istatistikleri2015.

3.Rivera F, Karthaus M, Hecht JR, Sevilla I, Forget F, Fasola G, Canon JL, Guan X, Demonty G, Schwartzberg LS, Final analysis of the randomised PEAK trial: overall survival and tumour responses during first-line treatment with mFOLFOX6 plus either panitumumab or bevacizumab in patients with metastatic colorectal carcinoma. Int J Colorectal Dis. 2017; 32(8): 1179–1190.

4.Jackman AL, Taylor GA, Gibson W, Kimbell R, Brown M, Calvert AH, Judson IR, Hughes LR. ICI D1694, a quinazoline antifolate thymidylate synthase inhibitor that is a potent inhibitor of L1210 tumor cell growth in vitro and in vivo: a new agent for clinical study, Cancer Res. 1991 Oct 15;51(20):5579-86.

5.Zhao H, Zhang Y, Sun J, Zhan C, Zhao L.Raltitrexed Inhibits HepG2 Cell Proliferation via G_0/G_1 Cell Cycle Arrest. Oncol. Oncol Res. 2016;23(5):237-48

6.Jackman AL, Farrugia DC, Gibson W, Kimbell R, Harrap KR, Stephens TC, Azab M, Boyle FT. ZD1694 (Tomudex): A new thymidylate synthase inhibitor with activity in colorectal cancer. Eur. J. Cancer31, 1277–1282 (1995).

7.Van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, Van Klaveren RJ, Van Marck EA, Vincent M, Legrand C, Bottomley A, Debruyne C, Giaccone G; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group; National Cancer Institute of Canada.Randomized phase III study of cisplatin without raltrexed in patientswith malignantpleural mesothelioma:An intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada, J Clin Oncol. 2005 Oct 1;23(28):6881-9.

8.Cheng K, Chen Y, Li LH, Liu JY. Raltitrexed combined with bevacizumab in heavily pretreated metastatic colorectal cancer. J Cancer Res Ther. 2013 Oct-Dec;9(4):727-9.

9.Cunningham D, Zalcberg J, Maroun J, James R, Clarke S, Maughan TS, Vincent M, Schulz J, González Barón M,FacchiniThe Efficacy, tolerability and management of raltitrexed (Tomudex) monotherapy in patients with advanced colo rectal cancer. areview of phase II/III trials.Eur J Cancer. 2002 Mar;38(4):478-86.

10.Schwartz GK, Harstrick A, González Barón M. Raltitrexed (Tomudex) in combination with 5-fluorouracil for the treatment of patients with advanced colorectal cancer: preliminary results from phase I clinical trials. Eur. J. Cancer35 Suppl 1, S9-13 (1999).

11. Judson IR. 'Tomudex' (raltitrexed) development: preclinical, phase I and II studies. Anticancer Drugs. 1997 Aug;8 Suppl 2:S5-9.

12.Köhne CH, Thuss-Patience P, Friedrich M, Daniel PT, Kretzschmar A, Benter T, Bauer B, Dietz R, Dörken B. Raltitrexed (Tomudex): An alternative drug for patients with colorectal cancer and 5-fluorouracil associated cardiotoxicity. Br. J. Cancer77, 973–977 (1998).

13.Cunningham D, Zalcberg JR, Rath U, Olver I, Van Cutsem E, Svensson C, Seitz JF, Harper P, Kerr D, Perez-Manga G, et al. 'Tomudex' (ZD1694): Results of a randomised trial in advanced colorectal cancer demonstrate efficacy and reduced mucositis and leucopenia. Eur. J. Cancer Part A32, 1945–1954 (1996).

14.Young A, Topham C, Moore J, Turner J, Wardle J, Downes M, Evans V, Kay S. A patient preference study comparing raltitrexed ('Tomudex') and bolus or infusional 5-fluorouracil regimens in advanced colorectal cancer: Influence of side-effects and administration attributes. Eur. J. Cancer Care (Engl).8, 154–161 (1999).

15.Cascinu S, Graziano F, Ferraù F, Catalano V, Massacesi C, Santini D, Silva RR, Barni S, Zaniboni A, Battelli N, Siena S, Giordani P, Mari D, Baldelli AM, Antognoli S, Maisano R, Priolo D, Pessi MA, Tonini G, Rota S, Labianca R. Raltitrexed plus oxaliplatin (TOMOX) as first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer. A phase ii study of the italian group for the study of gastrointestinal tract carcinomas (GISCAD). Ann. Oncol.13, 716–720 (2002).

16.Gravalos C, Salut A, García-Girón C, García-Carbonero R, León AI, Sevilla I, Maurel J, Esteban B, García-Rico E, Murias A, Cortés-Funes H. A randomized phase II study to compare oxaliplatin plus 5-fluorouracil and leucovorin (FOLFOX4) versus oxaliplatin plus raltitrexed (TOMOX) as first-line chemotherapy for advanced colorectal cancer. Clin Transl Oncol (14:606–612, (2012).

17.Barni S, Ghidini A, Coinu A, Borgonovo K, Petrelli F. A systematic review of raltitrexed-based first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer. Anticancer Drugs. 2014 Nov;25(10):1122-8

18.Alfonso Revuelta, Maria SolisSara, Fernandez-Arrojo, Laura FaezClara IglesiasJorge del RioDavid GomexPaula Fonsecade Prado Jose Maria VieitezEfficacy of raltitrexed in refractory metastatic colorectal cancer. A retrospectiveanalyysis of 84 patients in HUCA [Universityhospital sentral of Asturias]. Ann. Oncol.28, (2017).

19.Liu Y, Wu W, Hong W, Sun X, Wu J, Huang Q. Raltitrexed-based chemotherapy for advanced colorectal cancer. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2014 Apr;38(2):219-25