

PAPER DETAILS

TITLE: Kolon Kanserli Hastalarda Post-Operatif Adjuvan Kemoterapide Kapesitabinin Tolerabilitesi:
Tek Merkezli Çalışma

AUTHORS: Esat Namal,Özgül Pamukçu Cerciz,Pelin Altinok Süt,Bülent Askaroglu,Betül Yıldız

PAGES: 35-39

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/446902>

Kolon Kanserli Hastalarda Post-Operatif Adjuvan Kemoterapide Kapesitabinin Tolerabilitesi: Tek Merkezli Çalışma

Tolerability Of Capecitabine for Post-Operative Adjuvant Chemotherapy in Colon Cancer Patients: A Single Center Study

Esat NAMAL¹, Pelin ALTINOK SÜT², Bülent AŞKAROĞLU³, Özgül PAMUKÇU CERCİZ⁴, Betül YILDIZ⁵

ÖZET

X-ACT (Xeloda in Adjuvant Colon Cancer Therapy) Çalışması'na göre kapesitabin kolon kanserlerinde adjuvan kemoterapide standart bir tedavi haline gelmiş bulunmaktadır. Ancak, biz kendi pratiğimizde kapesitabinin daha sık yan etkisi bulunduğunu gözlemlemekteyiz.

Çalışmamızda karşılaştığımız yan etki profilini sunarak kapesitabin kullanımının klinik pratikte farklı sonuçlarla karşımıza gelebileceğini göstermeyi hedefledik.

Çalışmamızda, kolon kanserli 89 hastamızın küratif rezeksiyon sonrası kapesitabin ile postoperatif 8 siklus adjuvan kapesitabin kemoterapisi sırasında gelişen yan etkileri ve buna bağlı tedavi sonlandırılma gereksinimlerini retrospektif olarak inceledik.

Çalışmaya alınan 89 hastanın 82'si tedavi sikluslarını tamamlamış olup 3'ü 6 siklus; 2'si ise 3 siklus sonunda tedaviyi bırakmışlardır. Başlangıç dozu her hasta tarafından tolere edilmiş ancak tüm hastalarda tedavi süresince doz azaltımına gidilmiştir.

Çalışmamızda, kapesitabinin önerilen dozlarını toksisite nedeniyle hiçbir hastamızın tolere edemediği ortaya konmuştur. X-ACT Çalışması'nda kapesitabinin daha az yan etki ile ilişkilendirilmiş olmasına karşın bizler çalışmamızda bu durumun aksini gözlemlemiş bulunmaktayız.

Anahtar Kelimeler: Kapesitabin, Kolon Kanseri, Adjuvan Kemoterapi, Tolerabilite

ABSTRACT

According to Xeloda in Adjuvant Colon Cancer Therapy (X-ACT) trial, capecitabine has become one of the standard postoperative adjuvant chemotherapies for colon cancer. However, we have seen more side effects of capecitabine in our practice.

In our study, we have presented the profile of adverse reactions, so that we aimed to show that the treatment with capecitabin can come out in different consequences in clinical practice.

In our study, we retrospectively examined treatment continuation, and adverse events that occurred during eight cycles of post-operative adjuvant chemotherapy with capecitabine in 89 patient with colon cancer who had underwent curative resection.

82 of 89 patients completed the treatment; 3 of them left the treatment after 6 cycles and 2 of them after 3 cycles. None of patients failed to complete the initial dose. The doses were reduced in all of our patients.

In this study, we have observed that none of patients could receive the recommended doses of capecitabine due to capecitabine related toxicities. Although X-ACT Study suggests that capecitabine is associated with fewer adverse events, in our study side effects are observed more common.

Keywords: Capecitabin, Colon Cancer, Adjuvant Chemotherapy, Tolerability

* ASCO 2015 Kongresi'nde e14633 numaralı poster makale olarak sunulmuştur. (Journal of Clinical Oncology 2014 32:15_suppl, e14633-e1463)

¹Yrd. Doç. Dr. Tıbbi Onkoloji Uzmanı, İstanbul Bilim Üniversitesi, Florence Nightingale Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, İstanbul

²Uzm. Dr. İstanbul Bezmî Alem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi, İstanbul

³Uzm. Dr. İstanbul Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi, İstanbul

⁴Uzm. Dr. İzmit Seka Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Kocaeli

⁵Asistan Dr. İstanbul Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul

GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanser dünyada hem erkek hem de kadınlarda üçüncü en sık görülen kanser olup aynı zamanda kanser nedenli ölümler içerisinde de üçüncü sırayı oluşturmaktadır. Gerek tarama ve erken tanı imkânlarının artışı gerekse tanı sonrası standart tedavi yöntemlerinin kullanımının yaygınlaşması sonucu kolon kanserine bağlı ölüm oranları ve kolorektal kanser insidansları giderek düşüş göstermektedir.¹ Evre I ile III arasındaki kolon kanserlerinin esas tedavisi primer tümörün ve bölgesel lenf nodlarının cerrahi rezeksiyonudur. Uygun lenf nodu diseksiyonu 5 yıllık hastalıksız ve genel sağ kalım oranlarını etkilediği için oldukça önemlidir. Nod durumunu uygun şekilde tanımlamak için en az 12 adet lenf nodunun çıkarılması gerekmektedir.² Evre II ve III hastalarda hastalığın gerek lokal nüksünü gerekse uzak metastazlarını azaltmak üzere cerrahi rezeksiyon sonrası adjuvan kemoterapi uygulanmalıdır. Evre II kolon kanserinde adjuvan kemoterapi uygulanması halen tartışmalı bir konudur. American Society of Medical Oncology (ASCO) 5-florourasil (5-FU) içeren rejimlerin evre II kolon kanserlerinde doğrudan uygulanmasını uygun görmemektedir. ASCO, lenf nodları uygun şekilde çıkarılmamış, T4 lezyon, perforasyon olan veya kötü differansiye tümöre sahip hastalarda adjuvan tedaviyi önermektedir;

ancak buna rağmen randomize kontrollü çalışmalardan sağlanmış veriler yeterli değildir.³

Evre III kolon kanserlerindeki çalışmalar adjuvan kemoterapinin hastalık nüksünde %30 azalma ve mortalitede ise %22 ile %32 arasında bir düşüş sağladığını göstermiştir.⁴ MOSAIC çalışması'na göre evre III kolon kanserinde adjuvan kemoterapi seçimi FOLFOX (oksaliplatin artı infüzyonal 5-FU ve lökovorin) olmalıdır.⁵ Kapesitabin evre III kolorektal kanserlerde kullanım için 2005 yılında Food and Drug Administration (FDA) tarafından onay almış olup bu kullanım büyük ölçüde Adjuvan Kolon Kanseri Tedavisinde Xeloda (X-ACT) çalışmasına dayanmaktadır. Bu çalışmada, 3,8 yıllık takip süresince, kapesitabin ile cevap oranlarının 5-FU'ya göre daha düşük olmadığı gösterilmiştir. Bununla birlikte el ayak sendromu dışındaki toksisitelerin kapesitabin alan hastalarda 5-FU alanlara göre daha az olduğu gösterilmiştir.⁶

X-ACT Çalışması'nda hastaların kapesitabini daha iyi tolere ettiği gösterilmiş olmasına rağmen biz kendi pratiğimizde kapesitabin ile daha sık yan etki gözlemledik. 89 hasta ile yaptığımız incelemenin sonucu hastalardaki yan etki profillerini ve tolerabiliteyi paylaştık.

MATERYAL VE METOT

Çalışmamıza 2009 – 2012 yılları arasında hastanemiz tıbbi onkoloji polikliniğine başvuru yapmış olan, kolon kanseri nedeniyle küratif cerrahi uygulanan ve sonrasında adjuvan tedavi olarak kapesitabin verilen 89 hasta dahil edilmiş olup tedavi öncesinde hastalardan alınan onam formlarında hastalıkları ile ilgili verilerinin bilimsel amaçlı makalelerde kullanılabileceğine dair bilgilendirme bulunmaktadır.

Çalışmamızda, hastaların tedavi süreçleri boyunca karşılaştığı yan etkiler ve buna bağlı olarak değiştirilen uygulama dozları incelenmiş ve tablo şeklinde yan etki profili ortaya konmuştur.

Çalışmamız, Bilim Üniversitesi Rektörlüğü Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından verilmiş olan 02.08.2017 tarihli, 44140529/2017-85 numaralı etik kurul onayı ile yürütülmüştür.

BULGULAR VE TARTIŞMA

89 hastanın 82'si (%92) tedavi sikluslarını tamamlamış olup tedavi yan etkileri dolayısıyla 3 hastada 6 siklus; 2 hastada ise 3 siklus sonrası tedavi durdurulmuştur. Birinde 3, diğerinde 4 siklus sonrası olmak üzere toplam 2 hastada kapesitabininden FOLFOX (folinik asit, oksaliplatin, 5-florourasil) rejimine geçilmiştir. İlk doz kemoterapiyi tüm hastalar eksiksiz olarak tamamlamıştır. Başlangıç tedavisi olarak verilen 2x1000 mg/m² (D1-14) (21 günde bir) dozundaki kapesitabin dozunun tüm hastalarda 2x850 mg/m² (D1-14) (21 günde bir) olarak azaltılması gerekmiştir. Hastalarda görülen yan etki sıklıkları CTCAE v4'e göre şu şekildedir⁷: 44/ 89 (%49) hastada 1-2. derece mukozit; 9/89 (%10) hastada 3. derece mukozit; 16/ 89 (%17) hastada 1-2. derece el-ayak sendromu; 5/89 (%5,6) hastada 3. derece el ayak sendromu; 23/89 (%25) hastada 1-2. derece diare olup 4'ü (%4,4) hastane yatışı gerektirmiştir. 60/89 (%67) hastada 1-2. derece halsizlik-yorgunluk hissi; 4 (%4,4) hastada 3. derece halsizlik yorgunluk nedeniyle yatış gereksinimi; 3/89 (%3,3) hastada 3. derece hiperbilirubinemi; 21/89 (%23) hastada 1-2. derece hiperbilirubinemi; 5/89 (%0,05) hastada febril nötropeni (Tablo 1).

Tablo 1. Çalışmamıza dahil edilen hastalarda gözlenen yan etkiler ve gözlenme oranları

İlaça Bağlı Toksikite	Gözlenen Kişi Sayısı	Gözlenme Oranı (%)	Hospitalize Edilen Kişi Sayısı
1.-2. Derece Mukozit	44	49	-
3. Derece Mukozit	9	10	-
1.-2. Derece El-Ayak Sendromu	16	17	-
3. derece el ayak sendromu	5	5,6	-
1.-2. Derece İshal	23	25	4
3. Derece İshal	-	-	-
1.-2. Derece Halsizlik	60	67	-
3. Derece Halsizlik	4	4,4	4
3. Derece Hiperbilirubinemi	3	3,3	-
1.-2. Derece Hiperbilirubinemi	21	23	-
Febril Nötropeni	5	5,6	-

Çalışmamıza dahil edilen hastaların hiç birinin ilaca bağlı toksisiteler nedeniyle önerilen 2x1000 mg/m² D1-14 (21 günde bir) dozunda kapesitabin tedavisini tolere edemediği görülmektedir.

Kapesitabinin yan etki profili 5-FU'ninkinden oldukça farklıdır. Kolon ve meme kanseri nedeniyle tedavi almış 750 hasta araştıran bir derlemede, hastaların %25'inin anemi, diare, el-ayak sendromu, bulantı, hiperbilirubinemi, halsizlik-güçsüzlük, karın ağrısı, kusma ve dermatit gibi yan etkiler yaşadıkları gösterilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 596 kolorektal kanser hastası arasında 3. derece toksisiteler hiperbilirubinemi (%18), el ayak sendromu (%17), diare (%13), karın ağrısı (%9), bulantı (%4), kusma (%4), ileus (%4) ve halsizlik/güçsüzlük (%4) gibi toksisiteler belirtilmiştir. Hastaların %1'inden fazlasında görülen evre 4 toksisiteler arasında ise hiperbilirubinemi (%5), nötropeni (%2) ve diarenin (%2) yer aldığı bildirilmiştir. Aynı çalışmanın sonucunda doz ayarlamalarının komplikasyon oranları için belirleyici rol oynayabileceği düşünülmüştür.⁸

Kapesitabinin 5FU ile karşılaştırılması ile ilgili çalışmaların büyük ölçüde tedavinin oral ilaç olarak verilmesi ile birlikte kullanım kolaylığı ve sağlık harcamalarının azaltılması amacıyla yapıldığı görülmektedir. Bununla ilgili literatür çalışmaları oral tedavilerde hastanın uyum ve isteğinin daha üst düzeyde olduğunu göstermektedir.⁹ Buna yönelik olarak tasarlanan ve sonuçlanan X-ACT Çalışması ile birlikte kapesitabinin kolon kanserli hastalarda Mayo Klinik Rejimi (5-FU/leucovorin [LV]) ile aynı etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir.⁶

Bu çalışma sonrasında kapesitabin, kolon kanseri adjuvan tedavisi için kullanılmak üzere FDA tarafından onaylanmıştır. Daha sonra yapılan çalışmalarda kapesitabinin irinotekan ve oksaliplatin ile birlikte kullanımları ile ilişkili sonuçlar incelenmiş olup farklı çalışmalarda irinotekan ve oksaliplatin ile farklı kombinasyon tedavilerinin etkinliği incelenmiştir.¹⁰⁻¹³

Ancak bu kombinasyonların birbirlerine etkinlik ve toksisite açısından karşılaştırıldıkları bir çalışma henüz bulunmamaktadır.¹⁴

Literatürdeki çalışmaların bir kısmı X-ACT Çalışması'ndaki gibi hastalarda kapesitabinin kolon kanserlerinde 5FU yerine birinci sırada kullanımının güvenlik açısından daha uygun olacağını bildirmektedir.^{15,16} Aynı zamanda Twelves ve ark. daha sonra evre III kolorektal kanserde oral kapesitabinin 5-FU'e alternatif olabileceğini etkinliğin beşinci yıl sonuçları doğrultusunda bir kez daha göstermiş ve bu çalışmada güvenilirliğin 65 yaş ve üzerindeki yaşlı hastalar için de uygun olacağını ortaya koymuşlardır.¹⁷

İspanya'da yapılan başka bir çalışma ise FUOX (İspanya'da kullanımda olan sürekli infüzyonla uygulanan yüksek doz 5FU + oksaliplatin rejimi) ve XELOX rejimlerinin kullanımlarında yan etki profilleri nedeniyle tedavi kesilme oranlarının her iki kolda da benzer ölçüde olduğunu ortaya koymuştur.¹⁸

FOLFOX-6 ile XELOX'un karşılaştırıldığı bir Fransız çalışmada ise yan etki profilleri açısından 3-4. derece nöropati ve nötropenin FOLFOX tedavisi kolunda daha fazla olmasına rağmen ishal yan etkisinin ise kapesitabin kolunda daha fazla olduğunu göstermiştir.¹⁹

TREE Çalışması'nda metastatik kanserli hastalardaki tedavi rejimleri oksaliplatin FOLFOX-6, bFOL (85 mg/m² oksaliplatin 1. ve 15. günler; 20 mg/m² bolus LV; 500 mg/m² bolus 5-FU 1., 8., ve 15. gün; 28 günde bir) ve XELOX (kapesitabin ve oksaliplatin) olarak üç grupta incelenmiş ve özellikle diareye bağlı olarak XELOX ile toksisite oranlarının belirgin ölçüde daha yüksek olduğu izlenmiştir. TREE 2 çalışmasında ise doz azaltılması ile XELOX toksisitesinde azalma olduğu gösterilmiştir.²⁰

Schmoll ve Arnold kolorektal kanserde kapesitabin kullanımının güncel durumunu inceledikleri makalelerinde ABD'deki toksisite profilinin Batı Avrupa'dakinden farklı olabileceğini ve bu konuda uzman görüşü gerekliliğini vurgulamışlardır.¹⁴

Bizim çalışmamızda da kapesitabin ile görülen toksisite oranları oldukça yüksek düzeylerde olup kapesitabin tedavisinin hastalarımız üzerindeki güvenilirliği açısından şüphe uyandırmaktadır.

Kapesitabinin önerilen doz uygulamasının hastalarımız tarafından tolere edilemediği gözlemlenmiştir. Bu durumun nedeninin incelenen hasta popülasyonu ile ilişkisini incelemek üzere çok daha yüksek sayıda hasta ile yapılacak ve hasta seçiminin farklı merkezlerden homojen grupların dahil edilerek yürütüleceği çalışmaların gerekliliği açıkça görülmektedir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızdaki hasta popülasyonu üzerinde görüldüğü gibi, klinik uygulamada kapesitabin kullanımının teorikte sunulduğu kadar tolere edilebilir olmadığını ve bu ilacın kullanımı sırasında tedavinin yan etkiler dolayısıyla sıklıkla sonlandırılması gerektiğini sizlerle paylaşmış bulunmaktayız.

Bizler, bu çalışmanın sonucu olarak her ne kadar X-ACT Çalışması'nda kapesitabinin kullanımının 5FU kullanımından daha düşük bir etkinliğe sahip olmadığı belirtilmiş ve oral alıma uygun olduğu için kullanım kolaylığı sunduğu belirtilmiş olsa da, yan etki profili açısından klinik deneyimlerle birlikte bu ilacın kullanımının yeniden gözden

geçirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Bu durumun çalışmanın yapılmış olduğu hasta popülasyonu ile ilişkisi veya genel geçerliliği açısından daha geniş çalışma gruplarıyla yapılan çalışma sonuçlarına olan ihtiyacı kaçınılmaz olsa dahi bizler en azından şimdilik günlük pratikte meslektaşlarımızın bu tedavi rejimini tercih ederken kullanım kolaylığının yanı sıra yan etki profilini gözden geçirerek diğer tedavi rejimlerini de göz önünde bulundurarak nihayetinde kişiye özel tedavi rejimi için geniş bir yelpazede seçim yapmalarını önermekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Statistics From the National Health Interview Survey. (2015, November 19). Retrieved September 07, 2017, from <https://nccih.nih.gov/research/statistics/NHIS>
2. Compton, C., Fenoglio-Preiser, C. M., Pettigrew, N., & Fielding, L. P. (2000). American Joint Committee on Cancer prognostic factors consensus conference. *Cancer*,88(7), 1739-1757. doi:10.1002/(sici)1097-0142(20000401)88:7<1739::aid-cncr30>3.0.co;2-t
3. Benson, A. B., Schrag, D., Somerfield, M. R., Cohen, A. M., Figueredo, A. T., Flynn, P. J. et al. (2004). American Society of Clinical Oncology Recommendations on Adjuvant Chemotherapy for Stage II Colon Cancer. *Journal of Clinical Oncology*,22(16), 3408-3419. doi:10.1200/jco.2004.05.063
4. Bensoniii, A. (2005). Adjuvant Chemotherapy of Stage III Colon Cancer. *Seminars in Oncology*,32, 74-77. doi:10.1053/j.seminoncol.2005.04.016
5. Purandare, L. (2012). Follow-up to the MOSAIC study (multicentre international study of oxaliplatin/5-fluorouracil/leucovorin in the adjuvant treatment of colon cancer). <http://isrctn.org/>>. doi:10.1186/isrctn38080578
6. Twelves, C., Wong, A., Nowacki, M., Abt, M., & Burris, H. (2006). Capécitabine et traitement adjuvant des cancers du côlon. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*,30(1), 169-170. doi:10.1016/s0399-8320(06)73144-x
7. Basch, E., Jia, X., Heller, G., Barz, A., Sit, L., Fruscione, M., et al. (2009). Adverse Symptom Event Reporting by Patients vs Clinicians: Relationships With Clinical Outcomes. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*,101(23), 1624-1632. doi:10.1093/jnci/djp386
8. Walko, C. M., & Lindley, C. (2005). Capecitabine: A review. *Clinical Therapeutics*,27(1), 23-44. doi:10.1016/j.clinthera.2005.01.005.
9. Liu, G., Franssen, E., Fitch, M. I., & Warner, E. (1997). Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*,15(1), 110-115. doi:10.1200/jco.1997.15.1.110
10. Diaz-Rubio, E. (2002). Capecitabine (Xeloda(R)) in combination with oxaliplatin: a phase I, dose-escalation study in patients with advanced or metastatic solid tumors. *Annals of Oncology*,13(4), 558-565. doi:10.1093/annonc/mdf065
11. Cassidy, J., Tabernero, J., Twelves, C., Brunet, R., Butts, C., Conroy, T., et al (2004). XELOX (Capecitabine Plus Oxaliplatin): Active First-Line Therapy for Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*,22(11), 2084-2091. doi:10.1200/jco.2004.11.069
12. Jordan, K., Kellner, O., Kegel, T., Schmoll, H., & Grothey, A. (2004). Phase II Trial of Capecitabine/Irinotecan and Capecitabine/Oxaliplatin in Advanced Gastrointestinal Cancers. *Clinical Colorectal Cancer*,4(1), 46-50. doi:10.3816/cc.2004.n.009
13. Grothey, A., & Schmoll, H. (2001). New chemotherapy approaches in colorectal cancer. *Current Opinion in Oncology*,13(4), 275-286. doi:10.1097/00001622-200107000-00011
14. Schmoll, H., & Arnold, D. (2006). Update on Capecitabine in Colorectal Cancer. *The Oncologist*,11(9), 1003-1009. doi:10.1634/theoncologist.11-9-1003
15. Cutsem, E. V., Hoff, P. M., Harper, P., Bukowski, R. M., Cunningham, D., Dufour, P., et al. (2004). Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised, phase III trials. *British Journal of Cancer*,90(6), 1190-1197. doi:10.1038/sj.bjc.6601676
16. Cassidy, J. (2002). First-line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer: a favorable safety profile compared with intravenous 5-fluorouracil/leucovorin. *Annals of Oncology*,13(4), 566-575. doi:10.1093/annonc/mdf089
17. Twelves, C., Scheithauer, W., Mckendrick, J., Seitz, J. F., Hazel, G. V., Wong, A., et al (2011). Capecitabine versus 5-fluorouracil/folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: final results from the X-ACT trial with analysis by age and preliminary evidence of a pharmacodynamic marker of efficacy. *Annals of Oncology*,23(5), 1190-1197. doi:10.1093/annonc/mdr366
18. Díaz-Rubio, E., Tabernero, J., Gómez-España, A., Massutí, B., Sastre, J., Chaves, M., et al (2007). Phase III Study of Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Continuous-Infusion Fluorouracil Plus Oxaliplatin As First-Line Therapy in Metastatic Colorectal Cancer: Final Report of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial. *Journal of Clinical Oncology*,25(27), 4224-4230. doi:10.1200/jco.2006.09.8467
19. Ducreux, M., Bennis, J., Hebbar, M., Ychou, M., Lledo, G., Conroy, T., . . . Douillard, J. (2010). Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/leucovorin plus oxaliplatin (FOLFOX-6) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer. *International Journal of Cancer*,128(3), 682-690. doi:10.1002/ijc.25369
20. Hochster, H. S., Hart, L. L., Ramanathan, R. K., Childs, B. H., Hainsworth, J. D., Cohn, A. L., et al (2008). Safety and Efficacy of Oxaliplatin and Fluoropyrimidine Regimens With or Without Bevacizumab As First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Results of the TREE Study. *Journal of Clinical Oncology*,26(21), 3523-3529. doi:10.1200/jco.2007.15.4138