



**T. C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI**

**POSTOPERATİF RADYOTERAPİ İLE EŞZAMANLI KAPESİTABİN
UYGULANAN LOKAL İLERİ EVRE REKTUM KANSERLİ
OLGULARDA ETKİNLİK (LOKAL KONTROL VE SAĞKALIM) VE
TOKSİSİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Sevilcan AYGÜN

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2008



T. C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**POSTOPERATİF RADYOTERAPİ İLE EŞZAMANLI KAPESİTABİN
UYGULANAN LOKAL İLERİ EVRE REKTUM KANSERLİ
OLGULARDA ETKİNLİK (LOKAL KONTROL VE SAĞKALIM) VE
TOKSİSİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Sevilcan AYGÜN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Meral KURT

BURSA-2008

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TÜRKÇE ÖZET.....	ii
İNGİLİZCE ÖZET.....	iii-iv
GİRİŞ.	1-9
GEREÇ YÖNTEM.	10-13
BULGULAR.....	14-17
TARTIŞMA.	18-22
KAYNAKLAR.	23-27
TEŞEKKÜR.	28
ÖZGEÇMİŞ.....	29

ÖZET

Bu çalışmanın amacı postoperatif radyoterapi (RT) ile eşzamanlı kapesitabin uygulanmasının lokal ileri evre rektum kanserli olgularda etkinliğini ve tolere edilebilirliğini değerlendirmektir.

Mart 2004-Ocak 2007 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Muammer Ağım Radyoterapi Merkezi'nde kapesitabin içeren postoperatif kemoradyoterapi uygulanan evre II-III rektum adenokarsinomlu 26 olgunun sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Olguların ortanca yaşı 58 (sınırlar: 30-83) bulundu. Olguların sekizi (%34) kadın, 18'i (%66) erkekti. RT primer tümör ve bölgesel lenf nodlarını içerecek şekilde 45 Gy uygulanmıştı ve primer tümör yatağına 5.4-9 Gray (Gy) boost dozu ile 50.4-54 Gy'e çıkılmıştı. Tüm olgulara RT süresince oral olarak ortanca 1650 mg/m²/gün (sınırlar: 1300-1650) dozunda günde iki sefer hafta içi beş gün kapesitabin uygulanmıştı.

Sağkalımı etkileyen prognostik faktörler tek değişkenli analizlerle değerlendirildi ve p değerinin ≤ 0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Ortanca iki yıllık GSK oranı %80 idi. Ortanca 19 aylık (sınırlar: 1-30) izlem süresince hiçbir olguda lokal nüks görülmedi. Müsinöz komponent varlığının GSK süresine ters olarak anlamlı etki ettiği gözlemlendi (p: 0,002). Hastalık evresi ve nodal evrenin GSK üzerine sınırda anlamlı etkisi mevcuttu (p=0,051). Grade 3 lökopeni ve diyare sırasıyla bir (%4) ve 2 (%8,3) olguda gözlemlendi.

İzlem süresi ve olgu sayısı yeterli olmamasına rağmen lokal ileri evre rektum kanseri tedavisinde eşzamanlı kapesitabin kemoradyoterapisi uygulanımının etkin ve tolere edilebilir bir tedavi modalitesi olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Rektum kanseri, kapesitabin, radyoterapi

SUMMARY

THE EFFICACY (LOCAL CONTROL AND OVERALL SURVIVAL) AND TOLERABILITY OF POSTOPERATIVE CONCOMITANT CHEMORADIATION with CAPECITABINE in CASES with LOCALLY ADVANCED RECTAL CANCER

The aim of the study was to investigate the efficacy and the tolerability of concomitant overall chemoradiotherapy (CRT) with capecitabine in cases with locally advanced rectal cancer.

26 cases with stage II-III rectal adenocarcinoma, who were treated with postoperative CRT with capecitabine at the Uludag University Faculty of Medicine (Muammer Agim Radiotherapy Center), between March 2004- January 2007, were evaluated retrospectively. Median age of the cases was 58 years (range, 30-83). Eight (34%) and 18 (66 %) of the cases were female and male, respectively. The median irradiation dose given to the primary tumor and regional lymphatics was 45 Gy followed by a boost dose of 5, 4-9 Gy to the primary tumor, bringing to a total doses of 50.4-54 Gy. All cases received oral capecitabine median 1650 mg/m²/day (range, 1300-1650) five days a week during radiotherapy.

The prognostic factors effecting survival were analysed by univariate analysis. A p value of 0, 05 ≥ value was considered as statistically significant.

The median 2- year overall survival (OS) was 80%, respectively. During the median follow-up time of 19 months (range, 1-30) there was no locoregional recurrence. It was observed that the presence of mucinous component inversely impacted OS time (p: 0. 002). Disease stage and nodal stage had borderline

significance on OS ($p: 0.051$). Grade 3 leucopenia and diarrhea were observed in one (4%) and two (8%) cases, respectively.

Although the follow-up time and the number of cases were not sufficient, we concluded that the concomitant postoperative chemoradiotherapy with capecitabine may be an effective and tolerable treatment modality in locally advanced rectal cancer.

Keywords: Rectal cancer, capecitabine, radiotherapy

GİRİŞ

Epidemiyolojik özellikler:

Kolorektal kanserler batı ülkelerinde en sık görülen kanserlerdendir. ABD'de 1995-2000 yılları arasında, yılda yaklaşık 120. 000 kolorektal kanser tanısı konmuştur ve bu olguların 40. 000 (%30) kadarı rektum yerleşimlidir (1). Globocan adlı kuruluşun 2002 yılı Türkiye kanser istatistiklerine göre kolorektal kanserler erkeklerde 4., kadınlarda 2. sırada yer almaktadır (2). Kadın ve erkekte eşit oranda görülmekte olan kolorektal kanserlerin ortanca görülme yaşı 62'dir (3).

Patolojik özellikler ve prognostik faktörler

Kolorektal kanserlerin en sık görülen histolojik tipi adenokarsinomlardır. En fazla orta derecede differansiye tümörlere rastlanır ve rektal kanserlerin yaklaşık %60'ını oluşturur. İyi differansiye tip %15, kötü differansiye ve diğer tipler %25 oranında görülür (4).

Kolorektal karsinomlarda yaş, cinsiyet, lokalizasyon, tümör çapı, histolojik tip, lenfatik, vasküler ve perinöral invazyon varlığı, lenf nodu pozitifliği, uzak organ metastazı ve müsinöz komponent bulunması önemli prognostik faktörler olarak bildirilmektedir (5).

Anatomi

Rektum kanseri gerek anatomik farklılıklar, gerek doğal seyir, gerekse nüks paterni yönünden kolon kanserinden ayrı özellikler taşımaktadır ve bu da adjuvan tedavisini etkilemektedir (6). Rektum, kolonun son bölümüdür ve üçüncü sakral vertebra hizasından başlayıp koksiksin alt kısmındaki anorektal ringe kadar devam eder. Rektosigmoid bileşke intraperitoneal yerleşimlidir.

Kolonun diğer kısımlarında görülen tenia ve haustralar burada kaybolur. Ayrıca bu bölümde appendiks epiploika ve mezokolon da yoktur. Arkada sakrumun konkavlığına uygun bir şekilde aŐağıya doğru uzanır. Rektum ortalama 12 cm uzunluğunda olup geniŐ olan alt kısmına ampulla denir. Rektumun 1/3 st kısmı peritonla örtülüdür. n yüzü örten periton erkeklerde mesaneye uzanarak ekskavasyo rektovezikalisi, kadında ise uterusu uzanarak ekskavasyo rektouterina'yı (Douglas boŐluęu) oluşturur (7). Üst rektum lenfatikleri, superior rektal damarlar boyunca devam eder ve inferior mezenterik lenf nodlarında, orta ve alt rektum lenfatikleri orta rektal damarlar boyunca devam eder ve internal iliak lenf nodlarında sonlanır. Alt rektum yerleŐimli ve/veya anal kanala uzanım gösteren kanserler, anüsün lenfatikleri yoluyla yüzeyel inguinal lenf nodlarına metastaz yapabilirler (8). Ayrıca rektumda serozal bariyerin olmaması kolon kanserinden farklı olarak lokal invazyona katkıda bulunur bu da daha çok pelvis içinde nüks etmesine neden olur (9, 10).

Evreleme

Rektum kanseri evrelemede Dukes, Astler-Coller ve American Joint Committee'nin TNM sınıflamaları kullanılmaktadır. Kolorektal karsinomalar ilk kez Cuthbert Dukes tarafından 1929'da bir evreleme sistemiyle değerlendirilmiş olup bu 1954 yılında Astler-Coller tarafından yenilenmiŐtir. Bu evreleme sistemlerinde tümörün lokal derinliği, nodal ve metastatik yayılımına göre klasifikasyon yapılarak hastalığın seyri ve tedavi modellerinin geliŐtirilmesinde standardizasyon sağlanmaktadır. Bugün kolorektal kanserlerin preoperatif ve postoperatif evrelemede American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafında 1988 yılında oluşturulan ve 2002 yılında yeniden Őekillendirilen TNM (tümör, lenf nodu, metastaz) sistemi kullanılmaktadır (11). AJCC 2002 klasifikasyonu Tablo 1'de belirtilmiŐtir.

Tablo 1: AJCC 2002 klasifikasyonu

T: Primer Tümör. Tx: Yayılım ve derinliğin belirlenemediği durumlar. Tis: Klinik olarak tümör yok, in situ. T1: Tümör submukozayı geçmemiştir. T2: Muskularis propria tutulumu fakat onu geçmemiş, duvar dışına çıkmamış. T3: Tüm barsak duvarı katlarını tutarak dışa çıkmış, perikolik yağ dokusu tutulmuş; periton boşluğuna veya organlara yayılım ve fistül yok. T4: Periton boşluğuna veya organlara yayılım ve fistül var.
N: Bölgesel lenf bezi tutulması.
Nx: Lenf bezleri değerlendirilmemiş veya tutulum kaydedilmemiş. N0: Lenf bezi tutulumu yok. N1: Perikolik veya perirektal lenf bezlerinden 1-3 lenf bezine metastaz N2: Perikolik veya perirektal lenf bezlerinden >4 lenf bezine metastaz N 3: Aynı isimli ana damar yatağı boyunca yer alan lenf bezine metastaz
M: Uzak metastaz değerlendirilmesi
M0: Bilinen uzak metastaz yok M1: Uzak metastaz
Evre0: Tis, N0, M0
Evre1: T1, N0, M0 -T2, N0, M0
Evre IIA: T3, N0, M0
Evre IIB: T4, N0, M0
Evre IIIA: T1, N1, M0 -T2, N1, M0
Evre IIIB: T3, N1, M0 T4, N1, M0
Evre IIIC: Herhangi bir T, N2, M0
Evre IV: Herhangi bir T, N, M1

TEDAVİ

Cerrahi tedavi

Rektum kanserlerinin tedavisinde kullanılan ana yöntem cerrahidir. Cerrahide sfinkter fonksiyonlarını koruyucu yöntemler olarak anterior rezeksiyon (Mayo ameliyatı) veya low anterior rezeksiyon (LAR) ve sfinkter fonksiyonlarını ortadan kaldıran abdominoperineal rezeksiyon (APR) uygulanmaktadır (12). Cerrahide önemli olan bir faktör makroskopik piyeste radyal cerrahi sınırdır. Radyal sınır <1mm olan olgularda lokal nüks oranları % 20'ye ulaşmaktadır (13).

Son yıllarda cerrahide daha güvenli radyal sınır elde edilmesini sağlayan Total mezorektal eksizyon (TME) tekniği kullanılmaktadır. TME ilk defa Heald tarafından 1979'da uygulanmıştır. TME'de keskin cerrahi diseksiyon uygulanarak rezektabl rektal kanserin mezorektum bütünlüğü bozulmadan ve negatif cerrahi sınırla çıkarılması sağlanmaktadır. Ayrıca keskin diseksiyon tekniği pelvik otonomik sinirlerin korunmasına, dolayısıyla seksüel ve üriner fonksiyonların korunmasına yardımcı olmaktadır. Heald'in küratif anterior rezeksiyon yaptığı ilk serilerde, 5 yıllık kümülatif lokal rekürrens riski %2. 7, 5 yıllık sağkalım %87. 5 ve hastalıksız sağkalım %81. 7 olarak bildirilmektedir (14). Günümüzde cerrahi tekniklerdeki gelişme ve TME'nin kullanımı ile birlikte lokal nükslerin %10'un altına indiği bildirilmektedir (15).

Adjuvan Radyoterapi

Rektum kanserinde sadece cerrahi ile lokal nüks oranları T1-2, N0'da %10'dan az olmasına rağmen, T3-4, N1-2'de %45-65 arasında bildirilmektedir. Küratif cerrahi sonrası lokal nüks oranlarının yüksekliği adjuvan tedavinin gerekliliğini ortaya koymuştur (16, 17, 18). Adjuvan RT ile ilgili CCG (Colorectal Cancer Collaborative Group)'un 2001 yılında yaptığı ve 8000'in üzerinde olguyu

içeren cerrahi ile cerrahi+RT'yi karşılaştıran metaanalizinde, RT'nin sağkalıma sınırdaki katkısı olduğu bildirilmektedir. Bu metaanaliz 22 randomize çalışmayı kapsamakta ve RT'nin olguların üçte ikisine preoperatif üçte birine postoperatif olarak uygulandığı bilinmektedir (19). Radyoterapi adjuvan uygulamada yukarıdaki çalışmada bildirildiği gibi preoperatif ve postoperatif uygulanmaktadır. Her iki uygulamanın avantaj ve dezavantajlarının olduğu bilinmekte ve hasta ve hastalığa göre tedavi tercihi yapılmaktadır (20, 21, 22).

Preoperatif RT uygulanmasının avantajları;

- 1- Cerrahi rezeksiyon sırasında kanserli hücrelerin dökülüp ekilmesinden kaynaklanan pelvis içi ve dışı nüks ve metastazların oranını azaltmak.
- 2- Rezeksiyon öncesi bölgesel lenf nodu metastazı ve tümör boyutlarında azalma sağlamak.
- 3- Cerrahi uygulama öncesi ince barsaklar yerinde olduğu için toksisiteyi azaltmak.
- 4- Cerrahi sonrası damar yapısı bozulacağından dolayı cerrahi öncesi normal olarak oksijenlenen kanser hücrelerinde daha fazla radyasyon yanıtı elde etmek .

Buna karşın dezavantajlar aşağıda sıralanmaktadır;

- 1- Küratif olan cerrahi tedavi gecikmektedir.
- 2 Hasta ile ilgilenen ve preoperatif tedavi süresince destek bakımın yürütülmesini sağlayan ekip gereklidir.
- 3- Doğru evreleme yapılamamasından dolayı erken evre tümörlerde aşırı tedavi uygulanmaktadır.
- 4- Postoperatif dönemde daha fazla cerrahi bakıma gerek duyulmaktadır.

Postoperatif RT uygulanmasındaki avantajlar;

- 1- Patolojik değerlendirme yapıldığı için tümör evresi doğru olarak daha önceden bilinmektedir.
- 2- T3N0'dan daha erken evre veya cerrahi sırasında yayılım saptanan hastalarda gerekenden fazla tedavi uygulanmasından sakınılmaktadır.
- 3- Cerrahi tanıdan hemen sonra uygulanmakta ve küratif tedavi gecikmemektedir.
- 4- Radyoterapiyi sürdürecektir ekip daha az elemandan oluşmaktadır.

Postoperatif uygulamada dezavantajlar;

- 1-Çevre yapılarına invaze büyük tümörlerde negatif sınır sağlanamayabilir.
- 2- RT uygulamasında ışınlanan radyoterapi alanı anastomoz bölgesini de içermektedir ve bu striktüre neden olabilir.
- 3- Sfinkter koruyucu operasyonlardan sonra yeni oluşturulan rektumda radyasyon fibrozisine bağlı fekal rezervuar azalabilir.
- 4- RT uygulamasında teknik olarak ince barsak toksisitesinin azaltılması için ince barsakların alan dışına çıkartılması gereklidir, bu koşul sağlanamayabilir.
- 5-Cerrahiden sonra tümör yatağı tam bilinmiyorsa radyasyonla boost dozu verilmesinde yeterli özen gösterilemeyebilir.

Adjuvan Kemoterapi

Yüksek riskli lokal ileri evre rektum kanserinde küratif cerrahi sonrası adjuvan kemoterapinin (KT) katkısına işaret eden az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan biri olan NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) R-01 çalışmasında 555 olgu yalnız cerrahi, cerrahi+kemoterapi ve cerrahi+radyoterapi kollarına randomize edilmiştir. Cerrahi+kemoterapi kolunda hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım yalnız cerrahi uygulanan kontrol grubuna göre artmış bulunmuştur ancak bu üstünlük özellikle genç erkek

hastalarda gösterilmiştir. Bu çalışmada ayrıca RT'nin sağkalımı arttırmadığı fakat yerel-bölgesel nüksü azalttığı bildirilmiştir (23).

Adjuvan Kemoradyoterapi

Cerrahiye takiben tekli RT ve KT uygulamasında uzak metastazların, lokal nükslerin olması adjuvan eşzamanlı kemoradyoterapiyi gündeme getirmiştir. GITSG (Gastrointestinal Tumor Study Group) 7175 çalışmasında olgular yalnız cerrahi, cerrahi+kemoterapi, cerrahi+radyoterapi ve cerrahi+kemoradyoterapi olmak üzere 4 kola randomize edilmiştir (24). Toplam 202 olguyu içeren çalışmada sadece kemoradyoterapi kolunda nükse kadar geçen sürenin ve genel sağkalım süresinin diğer kollara göre üstün olduğu bildirilmiştir. Randomize diğer bir çalışma da NCCTG (North Central Cancer Treatment Group) 79-47-51 çalışması olup 204 yüksek riskli rektum kanserli olgu değerlendirilmiştir. Olguları cerrahi sonrası yalnız radyoterapi veya kemoradyoterapi koluna randomize edilen çalışmada kemoradyoterapi kolunda radyoterapi koluna nazaran özellikle yerel-bölgesel nüksler daha belirgin olmak üzere tüm nükslerde ve kansere bağlı ölüm oranında azalma izlendiği bildirilmiştir (18). Bu çalışmaları temel alarak Amerika Ulusal Sağlık Enstitüleri Ortak Konferansı 1990 yılında postoperatif kemoradyoterapiyi rutin uygulama olarak önermiştir (25).

Son yıllarda yapılmış iki prospektif randomize çalışmada; NSABP R-03 ve Alman Çalışmasında (CAO/ARO/AIO-94) preoperatif kemoradyoterapi ile postoperatif kemoradyoterapi karşılaştırılmıştır. Erken sonuçları yayınlanan NSABP R-03 çalışmasında; her iki kolda tedavi toksisitesi aynı olmakla birlikte, postoperatif tedavi kolunda sfinkter koruyucu cerrahi oranı %33'de kalırken, preoperatif kemoradyoterapi kolunda bu oranın %50'ye çıktığı bildirilmiştir. Diğer Alman çalışmasında ise sağkalım sonuçları her iki kolda aynı olmakla birlikte preoperatif kemoradyoterapi uygulanan olgularda gastrointestinal yan etkiler

daha az olduğu ve sfinkter koruyucu operasyon yapılabilme oranının daha yüksek olduğu vurgulanmıştır (26, 27).

Günümüzde postoperatif kemoradyoterapide, standart tedavi olarak radyoduyarlaştırıcı etkisi bilinen 5-Fluorourasil (5-FU) kullanılmaktadır. 5-FU'in etki mekanizması řu şekilde açıklanabilir:

- 1- Ribonükleik asid (RNA) ile birleşerek, RNA fonksiyonlarını bozar
- 2- Timidilat sentetaz inhibisyonu ile bu mekanizmayı kullanan deoksiribonükleik asid (DNA) sentezini inhibe eder,
- 3- DNA ile birleşerek yapısını bozar (28).

5-FU radyoterapi ile eş zamanlı uygulamada bolus ya da sürekli infüzyon şeklinde uygulanmaktadır. Sürekli infüzyon şeklinde kullanımının bolus uygulamasına göre önemli oranda relapsız sağkalım ve tüm sağkalımda üstünlük sağladığı saptanmıştır. Ancak bu kullanım santral venöz kateterizasyon ve infüzyon pompası taşıma zorunluluğu getirmektedir. Özellikle santral venöz kateterizasyon tedaviyi daha agresif ve kompleks hale getirmekte ve maliyeti artırmaktadır. Ayrıca pnömotoraks ve kanama gibi cerrahi morbidite ve immün sistemi zayıflamış bu hastalarda artifisyel materyale de bağlı selülit, tromboz ve sepsis gibi ciddi komplikasyon riski taşıdığı bildirilmektedir (29). Uygulanan kemoterapiler kompleksleştikçe yan etkilerin de artmasına bağlı hospitalizasyon artmakta, hastaların aktivitesi azalmaktadır ve bu nedenle hastaneye gelmekten bıkmış hastalarda evde oral uygulanabilen kemoterapi ilaçlarının kullanılmasının hastanın psikososyal morbiditesini azalttığı Payne tarafından bildirilmiştir (30). Bu ve benzeri medikal ve psikososyal nedenlerle kanser tedavisinde oral ilaçların kullanımı gündeme gelmiştir.

Kapesitabin

Kapesitabin oral yolla uygulanan bir ön ilaçtır. Tümör seçiciliği olan fluoroprimidin karbomattır ve invivo olarak sitotoksik formu olan 5 fluorourasile dönüşür. Bu dönüşümü tümör ile ilişkili anjiogenik faktör olan timidin fosforilaz (TP) katalizler (31). Tümör dokusunda çevre sağlıklı dokuya göre TP aktivasyonu daha fazla olduğu için ilaç etkinliği yüksektir. Ayrıca radyasyon tümör dokusunda TP'yi upregüle ettiği için kapesitabinin aktif forma dönüşümünü artırdığı gösterilmiştir (32).

Kapesitabin metastatik kolorektal kanserde ve kolon kanserinin postoperatif adjuvan tedavisinde 5-FU bolus uygulanması ile prospektif randomize olarak karşılaştırılmıştır. Kapesitabinin daha tolere edilebilir olduğu kullanımının kolay ve toksisitesinin düşük olduğu ve 5 FU ile eşit hastaliksız ve tüm sağkalım elde edildiği bildirilmiştir (33). Ayrıca lokal ileri evre rektum kanserinin neoadjuvan tedavisinde radyoterapi ile eş zamanlı uygulanarak etkinliği, toksisitesi değerlendirilmiş yüksek cevap oranı ve güvenlik profili gösterilmiştir (34). Kapesitabin faz I ve II çalışmalarında neoadjuvan ve adjuvan uygulamada RT ile eşzamanlı olarak 1600-1700 mg/m²/gün dozda iyi tolere edildiği ve etkin olduğu bildirilmiştir (35). Neoadjuvan kemoradyoterapi uygulamasında bolus 5-FU ile karşılaştırmalı olarak da değerlendirilmiş, tümör hacminde düşme, patolojik incelemede tümörde ve T evresinde gerileme eşit bulunmuştur. Ancak bu çalışmada sfinkter fonksiyonlarını koruma açısından istatistiksel anlamlılığa ulaşamasa da kapesitabin kolunda iyileşme olduğu bildirilmiştir (36).

Bu çalışmaları temel alarak rektum kanserli hastalarımızda postoperatif eşzamanlı kemoradyoterapi uygulamasında kapesitabin tedavisini; toksisite, hastalık kontrolü ve sağkalım açısından değerlendirmek amacıyla bir çalışma başlattık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Mart 2004-Ocak 2007 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi (UÜTF) Muammer Ağım (MA) Radyoterapi merkezine başvuran histopatolojik olarak evre II- III rektum adenokanseri tanısı konmuş olgulara postoperatif olarak kemoradyoterapi (kapesitabin+RT) uygulanmıştır.

Olguların çalışmaya alınma kriterleri; karaciğer fonksiyon testlerinin yeterli olması (serum bilirubin ≤ 1.5 mg/dL, transaminazlar normal değerinin 2.5 katından az olmalı), renal fonksiyonların yeterli olması (serum kreatinin ≤ 1.5 mg/dL), kemik iliği rezervinin yeterli olması (nötrofil $>1500/\text{mm}^3$, trombosit $\geq 100000/\text{mm}^3$, hemoglobin >10 g/dL), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans skalasına göre aktivite durumunun <2 olması. Uzak metastazlı, derinin melanom dışı kanseri ve serviksin karsinoma insitusu dışında ikinci primer kanseri olan, cerrahi sınır pozitif olan, preoperatif kemoradyoterapi alan olgular çalışma dışı bırakılmıştır. Bu tedaviyi alan ilk 26 olgunun ön sonuçlarının değerlendirilmesi amacıyla Uludağ Üniversitesi etik kurulundan 2007-17 sayılı ve 23 Ekim 2007 tarihli toplantısında onay alınmıştır. Çalışmada 5-Fluorourasil alan olguların da değerlendirilmesi planlanmış ancak tedavi kolları randomize edilemediğinden sadece kapesitabin alan olguların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Tüm olgulara sistemik fizik muayene ve digital rektal muayene, akciğer grafisi, spiral abdominopelvik tomografi, fleksible endoskopi, tam kan sayımı ve karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için kan biyokimya çalışmaları yapılmıştır. Hastaların evrelendirilmesinde AJCC 5. baskısı kullanılmıştır (18) (Tablo1).

Çalışmaya yukarıda belirtilen kriterlere uyan ve kapesitabin+RT uygulanan sekizi (%34) kadın, 18'i (%66) erkek 26 olgu alınmıştır. Olguların ortanca yaşı 58 olup sınırlar 30-83 saptandı. Olguların değerlendirilmesinde T evresine göre tüm olgularda T3 hastalık saptanırken, N evresine göre 13 olguda (%50) N0, altı olguda (%23) N1, yedi olguda (%27) N2 hastalık saptandı. Olguların tümü kolorektal cerrahide deneyimli uzman hekimlerce opere edilmiş olup (Uludağ Üniversitesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalında) 23'üne (%88) LAR, üçüne APR (%12) uygulandığı görüldü. Teknik nedenlerle TME yapılamadığından radyal cerrahi sınır değerlendirilememiştir. Tümörün anal kanala uzaklığı ortanca 8.5 cm (sınırlar: 2-26), çıkarılan toplam lenf nodu sayısı ortanca 16 (sınırlar: 0-54) ve metastatik lenf nodu sayısı ortanca dört (sınırlar: 0-38) olarak saptandı. Histopatolojik incelemede 14 (%54) olgu iyi differansiye adenokarsinom, dört (%15) olgu orta derecede differansiye adenokarsinom, dört olgu (%15) az differansiye adenokarsinom ve dört (%15) olgu da müsinöz adenokarsinom histolojisine sahipti. Olguların altısında (%23) perinöral invazyon ve altısında (%23) lenfatik invazyon saptandı. Cerrahi-RT arası süre ortanca 71 gün (sınırlar: 21-87 gün) olup tüm olgularda kemoradyoterapi cerrahi sonrası üç aydan önce başlandı.

Radyoterapi supin pozisyonda dört alan pelvik kutu tekniği ile primer tümör yatağı ve bölgesel lenf nodlarını (AP-PA ve iki lateral) içerecek şekilde ve kişisel bloklar kullanılarak uygulanmıştır. Olgular radyoterapiye barsak toksisitesini azaltmak amacıyla supin pozisyonda mesanesi dolu olarak alınmıştır. Radyoterapide 6-15-25 mV foton enerjisi üreten Siemens KD2 ve MD2 lineer akseleratör cihazları kullanılmıştır. Ön-arka alanda üst sınır N0 olgularda L5-S1 arası, N (+) olgularda L4-L5 arası ve lateralde kemik pelvise 1.5-2 cm sınırla, yan alanlarda arka sınır sakruma 1-1.5 cm sınırla geçerken önde symfiz pubisi kesecek şekilde alınmıştır. Tedavinin planlamasının Multi-Data-DSS planlama sistemi kullanılarak üç boyutlu yapılmıştır. RT'nin 1.8 Gy fraksiyonlar ile haftada beş gün ve 45 Gy uygulandıktan sonra primer tümör yatağını 2-3 cm

sınırla içerecek şekilde ve ön-arka alanlarla 5.4-9 Gy boost dozu ile lenf nodu (+) olgularda 54 Gy, (-) olanlar da 50.4 Gy olarak verildiği saptandı.

Eşzamanlı kemoterapide uygulanan kapesitabinin ortanca dozu 1650 mg/m²/gün (1300-1650) olup olgulara bu doz ikiye bölünerek sabah, akşam ve RT süresince hafta içi beş gün olarak verilmişti. Olgulara ilaç ile gıda alımı arasında 30 dakika ara vermeleri önerilmiştir. Tüm olgulara tedavi boyunca el ayak sendromu profilaksisi amacıyla B vitamin kompleksi oral preparatlarını günde iki defa kullanmaları ve D pentanol içeren pomadları el ve ayaklarına sürmeleri önerilmiş ve profilaktik G-CSF uygulaması yapılmamış ve rutin antiemetik kullanılmamıştı.

Postoperatif radyoterapi sırasında tüm olgular haftalık olarak görülmüş ve fizik muayene, tam kan sayımı ve rutin kan biyokimyası ile değerlendirilmişti. Toksikite değerlendirmesi National Cancer Institute (NCI) ve Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) toksisite kriterleri kullanılarak yapılmıştı.

İstatistiksel analizde prognostik özellikler kişiye, tümöre ve tedaviye ait faktörler olarak incelendi. Kişisel faktörlerden; cinsiyet ve yaşın, tümörle ilgili faktörlerden; tümörün anal kanala uzaklığı, primer tümörün N evresi, histolojisi, postoperatif çıkarılan lenf nodu sayısı ve ekstrakapsüler invazyon olması, vasküler, lenfatik, perinöral invazyon ve müsinöz komponent varlığının, tedaviyle ilgili faktörlerden ise cerrahinin tipi, cerrahi ve radyoterapi arası süre, genel sağkalıma etkileri incelendi. Prognostik parametrelerin cutt-of değerleri medyan değer olarak literatürde bildirilen değerlere göre alındı. Olguların hepsi T3 olduğu için T evresi istatistiki analize alınmadı. Olguların demografik ve histopatolojik özelliklere göre dağılımı Tablo 2'de verildi.

Yapılan istatistiksel analizde genel sağkalım (GSK) operasyon tarihinden-son kontrol tarihine veya olguların kaybedildiği tarihe kadar olan süre olarak alındı. İki yıllık sağkalım analizinde yaşam süresi tabloları kullanıldı. Sağkalım analizi Kaplan-Meier yöntemi ile yapıldı. gruplar arasındaki farklılıklar log-rank yöntemi kullanılarak hesaplandı ve anlamlılık sınırı olarak $p \leq 0.05$ kabul edildi.

Tablo 2: Olguların demografik ve histopatolojik özellikleri

Özellik	Oran(%)	Özellik	Oran(%)
Yaş 60 yaş ve altı 60 yaş üstü	14 (%54) 12(%46)	Histoloji İyi dif. *** adeno ca. **** Orta, az dif. adeno ca. Müsinöz adeno ca.	14(%54) 8(%31) 4(%15)
Cinsiyet Kadın Erkek	8 (%34) 18 (%66)	Lenfatik invazyon Var Yok	6 (%23) 17 (%77)
Tümörün anal kanala uzaklığı 5 cm ve altı 5 cm üzeri	14(%54) 12(%46)	Ekstrakapsüler invazyon Var Yok	2(%8) 24(%92)
Operasyon tipi LAR* APR**	23(%88) 3(%12)	Müsinöz komponent Var Yok	2(%8) 24(%92)
Perinöral invazyon Var Yok	6(%23) 20(%77)	Çıkarılan LN***** sayısı ≤10 >10	7%27) 19(%73)
N evresi N0 N1 N2	13(%50) 6(%23) 7(%27)	Cerrahi-RT**** Arası süre ≤60 >60	8(%31) 18(%69)

*LAR: Low Anterior Rezeksiyon, **APR: Abdominoperineal rezeksiyon, ***dif: differansiyel

****ca: kanser, *****LN: lenf nodu

BULGULAR

Ortanca izlem süresi 19 ay (sınırlar: 1-30) olup bu süre içinde hiçbir olguda lokal nüks gelişmediği görüldü. İki olguda karaciğer, bir olguda paraaortik lenf nodu olmak üzere üç olguda ortanca 3. ayda (sınırlar: 2-5) metastaz izlendi. İzlem süresi içinde üç olgu metastaza bağlı metabolik yetmezlikten, bir olgu kalp krizinden (16. ay), bir olgu beyin kanamasından (21. ay) olmak üzere toplam beş olgu kaybedildi. Kaplan-Meier yaşam analizi yöntemi kullanılarak yapılan değerlendirmede iki yıllık GSK oranı %80 olarak bulundu.

İstatistiksel tek değişkenli analizde kişisel faktörlerden cinsiyet ve yaşın tümöre bağlı faktörlerden tümörün anal kanala uzaklığı, T evresi, perinöral, vasküler, lenfatik invazyon varlığı ve histolojinin genel sağkalımla ilişkisi gösterilemedi. N evresinin ($p=0,051$), toplam evrenin ($p=0,051$) sınırdaki etkili ve müsinöz komponent varlığının ($p=0,002$) genel sağkalımda etkili prognostik faktörler olduğu bulundu (şekil 1-2). İki yıllık sağkalım oranı; N evresine göre N0 olgularda %100, N1 olgularda %67, N2 olgularda %57, toplam evreye (E) göre E2A olgularda %100, E3B olgularda %67, E3C olgularda %57 ve müsinöz komponenti olan olgularda %50 iken olmayanlarda %87 saptandı. Genel sağkalıma etkili faktörler Tablo 3'de verildi.

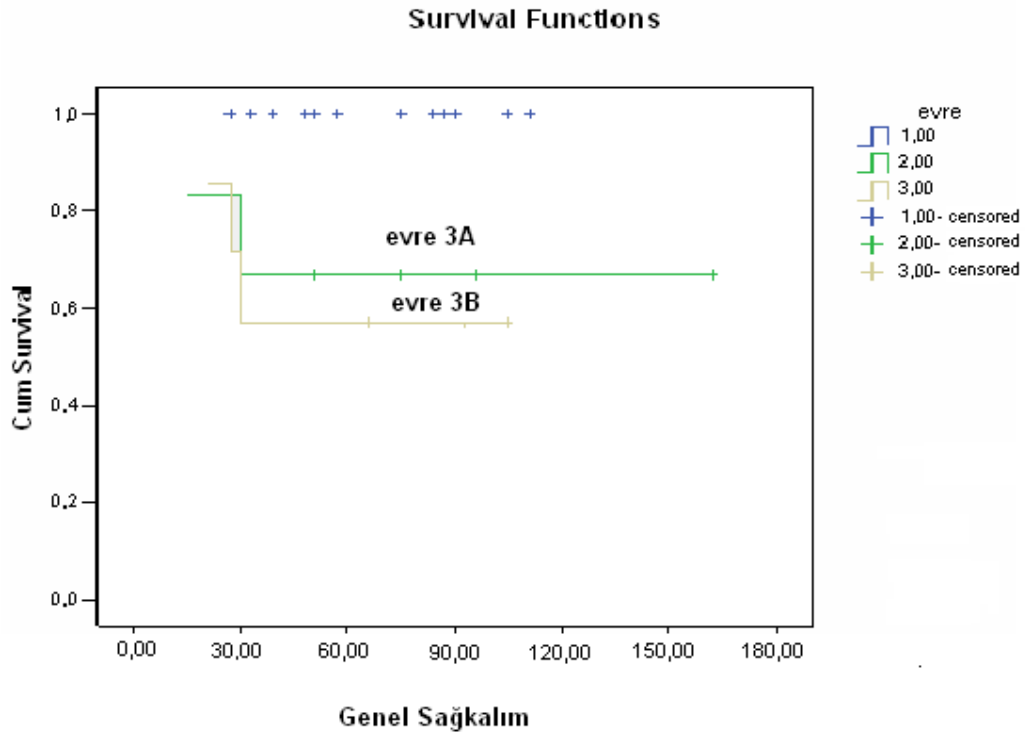
Akut toksisite değerlendirmesi yapıldığında, olguların yedisinde (%27) G1-2 lökopeni ve birinde (%4) G3 lökopeni geliştiği görüldü. Gastrointestinal yan etkiler ayrıntılı incelendiğinde ise sekiz (%31) olguda G1-2 proktit, beş (%21) olguda G1-2 diyare ve iki (%8,3) olguda G3 diyare geliştiği izlendi. G3 diyare gelişen bir olgunun kemoradyoterapisine beş gün ara verildikten sonra kapesitabin aynı dozda devam edilmiş olup, diğer olgunun kemoradyoterapisine altı gün ara verildikten sonra tedaviye başladığında tolere edemediği için kapesitabin %50 doz redüksiyonu uygulanmış olup destek tedavisi

düzenlenmiştir. Bir olguda da hemoroide bağlı semptomlar geliştiği görüldü. Tedaviye bağlı akut toksisiteler Tablo 4’de verildi.

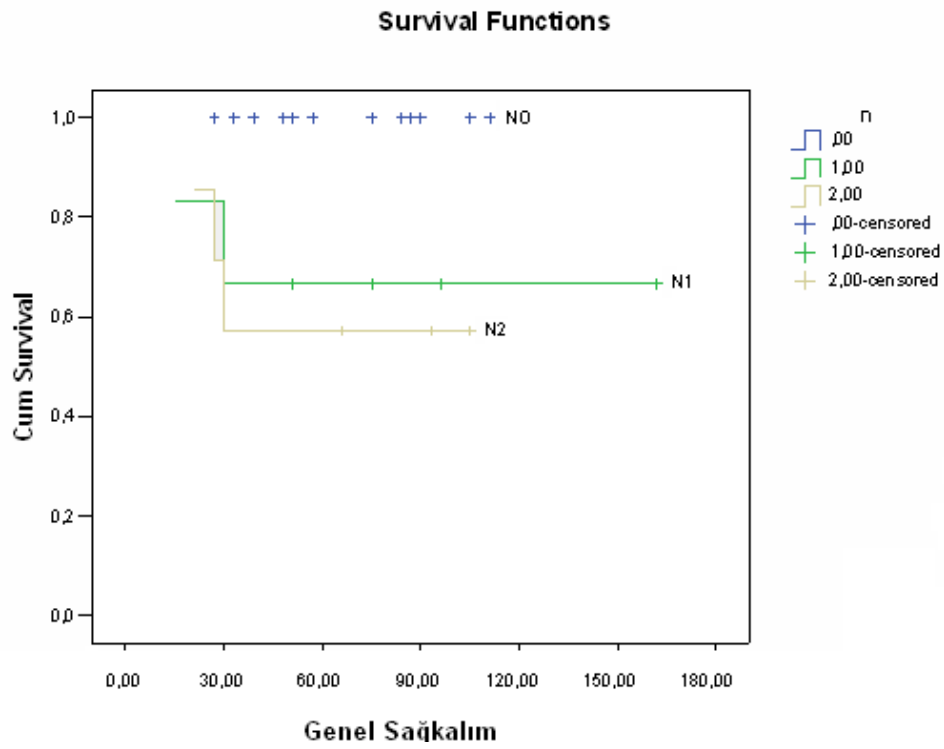
Tablo 3: Sağkalıma etkili faktörler

Özellik	n	Sağkalım%	p
Cins			
Kadın	8	63	0,379
Erkek	18	88	
Operasyon tipi			
LAR*	23	67	0,618
APR**	3	82	
N			
N0	13	100	0,051
N1	6	67	
N2	7	57	
Evre			
2A	13	100	0,051
3B	6	67	
3C	7	57	
Vasküler invazyon			
Var	7	83	0,604
Yok	19	71	
Lenfatik invazyon			
Var	6	79	0,782
Yok	20	83	
Ekstrakapsüler invazyon			
Var	2	50	0,347
Yok	24	83	
Müsinöz komponent			
Var	2	50	0,002
Yok	24	87	
Histoloji			
İyi diferansiye adenokarsinom	14	77	0,650
Orta ve az diferansiye adenokarsinom	8	100	
Müsinöz adenokarsinom	4	50	
Çıkarılan LN*** sayısı			
≤10	7	27	0,474
>10	19	73	
Cerrahi-RT****			
Arası süre			
≤60	8	100	0,122
>60	18	82	
Tümörün anal kanala uzaklığı			
5 cm ve altı	14	85	0,477
5 cm üzeri	12	74	

LAR: Low Anterior Rezeksiyon**APR: Abdominoperineal Rezeksiyon***LN: Lenf nodu ****RT: Radyoterapi



Şekil 1. Evre ile Genel Sağkalım İlişkisi



Şekil 2. N evresi ile Genel Sağkalım İlişkisi

Tablo 4. Tedaviye bağlı akut toksisiteler

n(%)					
	G0	G1	G2	G3	G4
Hematolojik	18 (69)	2 (8)	5 (19)	1 (4)	-
Gastrointestinal	9 (34)	5 (19)	9 (35)	3 (12)	-
Genitouriner	25(96)	-	1(4)	-	-
kutanöz	18 (69)	1 (4)	6 (23)	1 (4)	-
El ayak send.	26 (100)	-	-	-	-

TARTIŞMA

Rektum kanseri Batı Dünyasında görülen en yaygın kanserlerden biridir ve birincil tedavisi cerrahidir. Son iki dekattır cerrahide uygulanan TME ile lokorejyonel rekürrens oranı azalmasına rağmen lokal nüks oranları hala yüksektir ve değişik serilerde %11-70 oranında bildirilmektedir (37). Küratif cerrahi sonrası lokal nüks oranlarının yüksekliği adjuvan tedavilerin gerekliliğini ortaya koymaktadır (16, 17, 18). NCCTG ve GITSG çalışmaları adjuvan uygulamada kemoradyoterapinin tek başına kemoterapi veya radyoterapiden üstün olduğunu gösterdikten sonra postoperatif kemoradyoterapi The National Institutes of Health Consensus tarafından 1990 yılında standart tedavi olarak önerilmiştir (18, 24, 25).

Eşzamanlı kemoradyoterapi uygulamasında radyoduyarlılaştırıcı etkisi de bilinen 5-FU rektum kanserinin adjuvan ve neoadjuvan tedavisinde kullanılan standart kemoterapi ilacıdır. 5-FU radyoterapi ile eş zamanlı uygulandığında özellikle sürekli infüzyon biçiminde kombine edilirse uzak metastaz oranında azalma, progresyonsuz sağkalım ve tüm sağkalımda üstünlük sağladığı gösterilmiştir (28, 37). Ancak 5-FU'nun sürekli infüzyon şeklinde uygulanması santral venöz kateterizasyon ve infüzyon pompası taşıma zorunluluğu getirmektedir. Özellikle santral venöz kateterizasyon tedaviyi daha agresif ve kompleks hale getirmekte ve maliyeti arttırmaktadır. Ayrıca pnömotoraks ve kanama gibi cerrahi morbidite ve immün sistemi zayıflamış bu hastalarda artifisyonel materyale de bağlı selülit, tromboz ve sepsis gibi ciddi komplikasyon riski taşımaktadır. Kateterizasyon dışında IV bolus uygulamasında bile 5-FU uygulanan olgularda tedaviye bağlı yan etkilerden dolayı hospitalizasyon ve doktor vizitinin oral tedavi uygulanan olgulara göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (38). Bu ve benzeri nedenlerle hastaneye gelmekten bıkmış hastalarda, oral olarak evde uygulanabilen kemoterapi ilaçlarının kullanılmasının hastanın psikososyal morbiditesini azalttığı daha önce Payne tarafından bildirilmiştir (30).

Bu nedenlerden dolayı oral kemoterapötikler son yıllarda hasta ve hekim tarafından tercih edilmektedir.

Oral yolla alınabilen ilaçlardan biri olan Kapesitabin bir ön ilaçtır ve fluoroprimidin karbomatıdır (31). Kapesitabin faz I ve II çalışmalarında neoadjuvan ve adjuvan uygulamada RT ile eş zamanlı olarak 1600-1700 mg/m²/gün dozda kullanıldığında iyi tolere edildiği ve etkin olduğu bildirilmiştir (34, 39, 40). Preoperatif kemoradyoterapi uygulamasında iki çalışmada 5-FU sürekli infüzyonu ile retrospektif ve non randomize olarak karşılaştırılmıştır. Yerushalmi ve ark. tarafından yapılan çalışmada 5-FU sürekli infüzyonu uygulanan grup ile kapesitabin uygulanan grup arasında patolojik tam cevap açısından fark bulunamamasına rağmen evre gerilemesi kapesitabin grubunda daha fazla olarak bildirilmiştir (%50 vs %77; p: 0. 009). Yan etkiler incelendiğinde G3 GİS yan etkileri açısından iki grupta gözlenen toksisite benzerdir. Fakat 5-FU kolunda bir hastada rektovaginal fistül, %4 G3 hematolojik toksisite ve %6 port katatere bağlı komplikasyon bildirilirken, kapesitabin kolunda yalnızca bir hastada G3 el ayak sendromu ve bir hastada da myokardial infarkt bildirilmiştir (41). Diğer bir çalışma Das ve ark. tarafından yapılmış olup preoperatif kemoradyoterapi uygulanan olgularda toksisite ve cevap değerlendirmesi dışında nüks ve sağkalım analizi de içermektedir. Toksisite açısından bakıldığında bu çalışmada el-ayak sendromunun kapesitabin kolunda fazla görüldüğü bildirilmiştir (%22 vs %3; p<0. 01), fakat hepsi G1, 2'dir. Diğer taraftan mukozit görülme oranı 5-FU kolunda istatistiksel anlamlı oranda fazladır ve pelvik bölgeye uygulanan RT ile eş zamanlı kullanımda daha fazla sorun olabilecek diyare 5-FU kolunda %70, kapesitabin grubunda %51 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada her iki grup arasında patolojik tam cevap, sfinkter fonksiyonlarını koruma ve sağkalım analizlerinde lokal kontrol, uzak metastaz ve genel sağkalımda farklılık saptanmadığı gösterilmiştir (sırasıyla p= 0. 15, p= 0. 86, p= 0. 12). İzlem süreleri iki grup arasında aynı olmayan bu çalışmada izlem süresi eşitlendiğinde de farklılık olmadığı vurgulanmaktadır (42). Bu sonuçlarla

lokal ileri evre rektum kanserinde preoperatif kemoradyoterapi uygulamasında kapesitabin eşit etkinliğe rağmen hasta açısından kullanım kolaylığı nedeniyle avantajlı görünmektedir. Bizim çalışmamız da RT dozu ve eş zamanlı uygulanan kemoterapi ilaçlarının kullanım şekli ve dozu Das ve ark. tarafından yapılan çalışmaya benzemekle birlikte adjuvan uygulamada kullanılmış olması en önemli farklılığı oluşturmaktadır.

Kapesitabin faz I-III çalışmalarda adjuvan olarak yalnız veya RT ile eş zamanlı olarak kullanılmıştır (33, 39, 40). Ancak postoperatif RT ile eş zamanlı kullanımda prospektif randomize çalışması bulunmamaktadır. Yayınlanmış çalışmaların üçü RT ile eşzamanlı kullanımda tolerans dozunun saptanması için faz I olarak düzenlenmiştir ve 1600-1650 mg/m²/gün dozunda iyi tolere edildiği bildirilmiştir. Çalışmalardan birinde tüm RT boyunca aralıksız verilmiş, diğerinde ise iki haftalık uygulama periyotlarının arasında bir hafta boşluk bırakılmıştır . Bu çalışmada da en yaygın yan etki diyaredir ve hastaların %75'de G1-4 diyare gelişmesine rağmen sadece üç hastada G3-4 diyare görüldüğü vurgulanmıştır. Kapesitabin kullanımında daha çok üzerinde durulan el-ayak sendromunun ise G1 düzeyinde ve sadece iki hastada gözleendiği, hiçbir hastada G3-4 hematolojik toksisite görülmediği bildirilmiştir (39). Çalışmamızda G3 hematolojik toksisite bir hastada, G3 diyare üç hastada saptanmıştır. Ayrıca Berg tarafından yapılmış yayında el-ayak sendromu geliştiğinde sağaltımında faydalı olduğu belirtilen B vitamini oral preparatı ve el kremleri profilaktik olarak kullanılmış olup hiçbir olguda el ayak sendromu saptanmamıştır (44).

Tedavi sonuçlarını değerlendirmede toksisite kadar sağkalım analizi de önemlidir. Yapılan çalışmaların çoğunda RT ile eş zamanlı kullanılan kapesitabinin etkinliği ve tolerebilitesinden bahsedilmiş olup, erken sonuçları değerlendiren bu çalışmalarda sağkalım analizi çoğunlukla yapılmamıştır (39, 40, 41). Yukarıda da belirtildiği gibi preoperatif tedavi uygulanan Das ve ark.

çalışması sağkalım analizi içermektedir (42). Çalışmamızda ortanca izlem süresi 19 ay olup tedavi etkinliğini değerlendirmemizi kısıtlamaktadır. Ancak benzer biçimde Krishnan ve ark. Tarafından bildirilmiş çalışmada ortanca izlem süresi 1.8 yıldır ve sadece bir hastada rekürrens görüldüğü bildirilmiştir (44). Çalışmamızda ise ortanca 19 aylık izlem süresince lokal rekürrens hiçbir olguda görülmediği için hastaliksız sağkalım analizi yapılamamıştır. Kaplan Meier yaşam analizi yöntemi kullanılarak yapılan değerlendirilmede iki yıllık genel sağkalım oranı %80 olarak saptanmış olup literatürdeki sonuçlar ile uyumludur.

Tedavi sonuçlarını etkileyen prognostik faktörler incelendiğinde tümör invazyon derinliği ve damar invazyonu gibi birçok faktör etkili olmakla birlikte, lenf bezi tutulumu ve tümör evresinin prognoza etkili en önemli faktörler olduğu saptanmıştır (45). Yapılan bir çalışmada tümör boyutu iki cm'den büyük ve metastatik lenf bezi sayısı altıdan fazla olduğunda beş yıllık sağkalım % 10'dan az olarak bildirilmiştir (46). Çalışmamızda tümör boyutu değerlendirilmesi yapılmamış olup, genel sağkalım üzerine etkili faktörleri saptamak için yapılan tek değişkenli analizde tümör invazyon derinliğine göre T evresinin istatistiksel anlamlı etkisi gösterilememiştir. Bunun nedeni olarak olgularımızın tümünün T3 olması düşünülmektedir. Fakat lenf nodu evresi (N) ve toplam evrenin (E) istatistiksel olarak sınırda anlamlı etkisi saptanmıştır (sırasıyla; p: 0.051, p: 0.051). Sınırda anlamlı etkinliğin saptanmasında önemli bir neden çalışmamızda olgu sayısının kısıtlı olmasıdır.

Kolorektal karsinomların prognozunda müsinöz komponent varlığının da önemli bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir. Müsinöz komponent içeren olgularda 5 yıllık sağkalım %19-34, içermeyenlerde %49-53 olarak bildirilmiştir (47). Bizim çalışmamızda da müsinöz komponent varlığının (p=0. 002) genel sağkalımda etkili prognostik faktör olduğu saptanmıştır ve müsinöz komponent içeren olguların sağkalım sonucunun daha kötü olduğu gösterilmiştir (iki yıllık

genel sağkalımoranı müsinöz komponenti pozitif olan olgularda %50, negatif olan olgularda %87' dir).

Postoperatif RT ile eşzamanlı kapesitabin uygulanan çalışmamızda bir takım sınırlamalar da mevcuttur. Bunlar randomize olmaması, prospektif olmaması ve çok hasta sayılı yapılmış bir çalışma olmaması ve bu nedenle kanıtsal değerinin yetersizliğidir.

Sonuç olarak ortanca 19 aylık izlem sremizde olgu sayımız yetersiz olmasına rağmen lokal ileri evre rektum kanserinde postoperatif eşzamanlı kapesitabin uygulanmasının gade 4 toksisite görülmemesi nedeniyle iyi tolere edilebilen, lokal nksmzn olmaması, iki yıllık sağkalım oranımızın %80 olması sebebiyle etkin ve kullanım kolaylığı ile 5-FU'nun bolus ve infüzyonel uygulamasına alternatif olabilecek bir tedavi yöntemi olarak olgulara önerilebilir bir tedavi modalitesi olarak düşünülmektedir. Bu çalışmanın sonuçları baz alınarak postoperatif uygulamada literatürde randomize prospektif bir çalışma olmaması nedeniyle 5-FU infüzyonel tedavisi ile karşılaştırmalı prospektif bir çalışma başlatılmasının etkinliğin ve toksisitenin değerlendirilmesinde daha faydalı olacağı kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1998. *CA Cancer J Clin* 1998; 48: 6-29.
2. Cancer incidence, mortality and prevalence, by sex and cancer site, for all the countries of the world (GLOBOCAN 2002). <http://www-dep.iarc.fr/>.
3. Burkitt DP. Epidemiology of cancer colon and rectum. *Cancer* 1971; 28: 3-13.
4. Coia L, Wizenberg M, Hanlon A, et al. Evaluation and treatment of patients receiving radiation for cancer of the rectum or sigmoid colon in the USA. Results of the 1988-1989. patterns of care study process survey. *J Clin Oncol* 1994; 12: 954-959.
5. Wiggers T, Arends JW, Schutte B, Volovics L, Bosman FA. Multivariate analysis of pathologic prognosis indicators in large bowel cancer. *Cancer* 1988; 61: 386-395.
6. Moertel CG: Chemotherapy for colorectal cancer. *N Engl J Med*, 1994 330: 1136-1142.
7. Martenson JA, Gunderson LL. Colon and Rectum. Carlos PA, Brady LW (eds) In: *Principles and Practice of Radiation Oncology*. Lippincot-Raven, 1998, Philadelphia, pp: 1489-1510.
8. Crile G Jr, Turnbull RB Jr: The role of electrocoagulation in the treatment of carcinoma of the rectum. *Surg Gynecol Obstet Ann Surg*. 1974; 179: 842-845.
9. Macdonald JS, Axelrod R: Adjuvant therapy of colon and rectal cancer, In Ahlgren D, Macdonald JS eds): *Gastrointestinal Oncology*, JB Lippincott Comp., pp. 1992; 383-395.
10. Rich T, Gunderson LL, Lew R, et al. Patterns of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery. *Cancer* 1983; 52: 1317-1329.
11. Colon and rectum. In: *American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York, NY: Springer, 2002, pp 113-124.

12. Keigley MRB and Williams NS: Surgery of Anus, rectum and Colon, W. B . Saunders Company, London. 1993; p. 609-638
13. Quirke P, Durdey P, Dixon MF, Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet* 2 1986; 996-999.
14. Heald RJ. A new approach to rectal cancer. *Br J Hosp Med* 1979; 22; 277-281
15. Guillem JG, Paty PB, Cohen AM. Surgical treatment of colorectal cancer. *CA Cancer J Clin.* 1997; 47: 113-128.
16. Glen C Balch, Alex De Meo, Jose G Guillem, Modern management of rectal cancer: a 2006 update. *World J Gastroenterol* 2006 May 28; 12: 3186-3195
17. Gastrointestinal Tumor Study Group, Prolongation of the disease free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1985; 312: 1465-1472
18. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma . *N Engl J Med* 1991; 324: 709-715
19. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8, 507 patients from 22 randomised trials. Colorectal Cancer Collaborative Group. *Lancet* 2001; 358: 1291-304.
20. Fleshman JW, Myerson RJ. Adjuvant RT for adenocarcinoma of the rectum. *Surgical Clinics of North America* 1997; 77: 15-25.
21. Willet CG, Teper JE, Kaufman DS, et al. Adjuvant postoperative radiation therapy for rectal adenocarcinoma. *Am J Clin Oncol* 1992;15:371-375.
22. Cummings BJ. Adjuvant radiation therapy for colorectal cancer. *Cancer Suppl.* 1992; 70: 1372-1383.
23. Fisher B, Wolmark N, Rockette H, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. *J Nat. Cancer Inst.* 1988; 80: 21-29.

24. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. Gastrointestinal Tumor Study Group. *N Engl J Med* 1985; 312: 1465-1472.
25. NIH Consensus Development Conference: adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990; 264: 1444–1450.
26. Hyams DM, Mamounas EP, Petrelli N, et al. Clinic trial to evaluate the worth of preoperative multimodality therapy in patients with operable carcinoma of the rectum (NSABP-R03). *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 131-139.
27. Sauer R, Fietkau R, Wittekind C, et al. Adjuvant versus neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced Rectal Cancer. A progress report of a phase III randomized trial (protocol CAO/ARO/AIO-94). *N Engl J Med* 2004; 351: 1731-1740.
28. Reehalgh DA, Parish JH. Effect of 5FU combination therapy on RNA processing in human colonic carcinoma cells. *Br. J. Cancer* 1990; 61: 415-419
29. Nordic Gastrointestinal Tumour adjuvant Therapy Group. Efficacy of primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1992, 10, 904-911.
30. Payne SA. A study of quality of life in cancer patients receiving palliative chemotherapy. *Soc Sci Med* 1992; 35: 1505-1509.
31. Miwa M, Ura M, Nishida M, et al. Design of a novel oral fluoropyrimidine capecitabine, which generates 5-Fluorouracil selectively in tumours by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. *Eur J cancer* 1998; 34: 1274-1281.
32. Schüller J, Cassidy J, Dumont E, et al. Preferential activation of capecitabine in tumor following oral administration to colorectal patients. *Cancer Chemotherapy Pharmacol* 2000; 45: 291-297
33. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2696-2704
34. Hoff PM, Ansari R, Batist G, et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients

- with metastatic colorectal cancer: Results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2282-2292.
35. Dunst J, Reese T, Sutter T, et al. Phase I trial evaluating the concurrent combination of radiotherapy and capecitabine in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3983-3991
 36. Neve DW, Martijin H, Lybeert MM, et al. Incompletely resected rectum, rectosigmoid or sigmoid cancer: results of postoperative RT: *Int. J Radiol B. P.* 1991; 21: 1297-1302
 37. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994; 331: 502-507
 38. Kim DY, Jung KH, Kim TH, et al. Comparison of 5-Fluorouracil/leucovorin and capecitabine in preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 378-384
 39. Jin J, Lin YX, Liu YP, et al. A phase I study of concurrent radiotherapy and capecitabine as adjuvant treatment for operable rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 725-729.
 40. Souglakos J, Androulakis N, Kakolyris S, et al. Multicenter dose-finding study of concurrent capecitabine and radiotherapy as adjuvant treatment for operative rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 1284-1287.
 41. Yerushalmi R, Idelevich E, Dror Y, et al. Preoperative chemoradiation in rectal cancer: Retrospective comparison between capecitabine and continuous infusion of 5-fluorouracil. *J Surg Oncol* 2006; 93: 529-533.
 42. Das P, Lin EH, Bhatia S, et al. Preoperative chemoradiotherapy with capecitabine versus protracted infusion 5-Fluorouracil for rectal cancer: A matched-pair analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 1378-1383.
 43. Berg D. Managing the side effects of chemotherapy for colorectal cancer. *Semin Oncol* 1998; 25: 53-59.
 44. Krishnan S, Janjan NA, Skibber JM, et al. Phase II study of capecitabine (Xeloda) and concomitant boost radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 762-771.

45. Dalton P, Chandrosoma P: Gastrointestinal Pathology. In: Chondrosarcoma P. Colorectal Malignant Neoplasm. 1st ed. , Stamford Connecticut: Appleton & Lange; Los Angeles, 1999: 339-365.
46. Galindo Gallego M, Fernandez Acenoro MJ, Sanz Ortega J, Aljama A: Vasculer enumeration as a prognosticator for colorectal carcinoma. Eur J Cancer 2000; 36: 55-60.
47. Symonds DA, Vickery AJ. Mucinous carcinoma of colon and rectum. Cancer 1976; 37: 1891-1990.

TEŞEKKÜR

Eğitimim ve tez çalışmam sũresince bilgi ve desteklerini esirgemeyen başta sayın hocam Doç. Dr. Lũtfi Őzkan'a ve tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Meral Kurt'a, çalışmalarıyla her zaman bana yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Sibel Kahraman etintaş'a, Yrd. Doç. Dr. Sũreyya Sarıhan'a, Uzm. Dr. Candan DemirŐz'e, değerli asistan arkadaşlarıma, bŐlũmũmũz çalışanlarına, beni her zaman destekleyen anneme, babama eşime ve hayatta sahip olduğum en gũzel Őey olan oğlum Ege'ye teŐekkũr ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1976 yılında Bulgaristan'ın Kırcaali şehrinde doğdum, 1978 yılında Türkiye'ye geldik ve Bursa'ya yerleştik. İlkokulu Bursa Atatürk İlköğretim okulunda, orta ve lise öğrenimimi Bursa Kız Lisesi'nde tamamladım. 1994 yılında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandım ve 2000 yılında mezun oldum. 2001-2003 yılları arasında Kastamonu ve Ankara'da pratisyen hekim olarak çalıştım. 2003 Eylül Tıpta Uzmanlık Sınavı ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Halen göreve devam etmekteyim. Evliyim ve bir çocuk annesiyim.