

ORJİNAL YAZI

Postoperatif Radyoterapi İle Eş Zamanlı Kapesitabin Uygulanan Lokal İleri Evre Rektum Kanseri Olgularında Etkinlik ve Tolerabilite Değerlendirilmesi

Sevilcan AYGÜN*, Meral KURT**, Sibel Kahraman ÇETİNTAŞ**,
Eda Bengi YILMAZ**, Huriye ÖZTÜRK**, Şenay KAPLAN**, Lütfi ÖZKAN**

* Ali Osman Sönmez Onkoloji Hastanesi, Radyoterapi Merkezi, Bursa.

** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Çalışmanın Amacı lokal ileri evre rektum kanserli olgularda postoperatif radyoterapi (RT) ile eş zamanlı kapesitabin uygulanmasının etkinliğini ve tolere edilebilirliğini değerlendirmektir. Mart 2004-Ocak 2007 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoterapi Merkezi'nde postoperatif radyoterapi ile eş zamanlı kapesitabin uygulanan evre II-III rektum adenokarsinomlu 26 olgu retrospektif değerlendirildi. Olgulara RT boost dozu ile birlikte toplam 50.4- 54 Gray (Gy), kapesitabin ortalama 1650 mg/m²/gün (minimum-maksimum : 1300-1650) dozda uygulandı. Ortalama iki yıllık genel sağkalım (GSK) oranı %80 olup, ortalama 19 aylık (minimum-maksimum: 1-30) izlem süresinde hiçbir olguda lokal yineleme görülmedi. Grade 3 lökopeni ve diyare sırasıyla bir (%4) ve iki (%8) olguda gözlemlendi. İzlem süresi ve olgu sayısının yetersizliğine rağmen lokal ileri evre rektum kanserinde radyoterapi ile eş zamanlı kapesitabin uygulanımı etkin ve tolere edilebilir olması nedeniyle alternatif tedavi olarak önerilebilir.

Anahtar Kelimeler: Rektum kanseri. Kapesitabin. Radyoterapi.

The Evaluation of Efficacy and Tolerability of Postoperative Concomitant Chemoradiation With Capecitabine in Cases With Locally Advanced Rectal Cancer

ABSTRACT

The purpose of this study was to evaluate the efficacy and the toxicity of concomitant chemoradiotherapy (CRT) with capecitabine in cases with locally advanced rectal cancer. 26 cases with stage II-III rectal adenocarcinoma, treated with postoperative CRT with capecitabine at Uludağ University Faculty of Medicine Radiotherapy Center, between March 2004-January 2007, were evaluated retrospectively. The radiotherapy was delivered with a boost dose of 50.4-54 Gray (Gy) totally and capecitabine was given median 1650 mg/m²/day (range, 1300-1650). The median 2-year overall survival (OS) was 80%, and during the median follow-up time of 19 months (range, 1-30) there was no locoregional recurrence. Grade 3 leucopenia and diarrhea were observed in one (4%) and two (8%) cases, respectively. Although the insufficiency of follow-up time and the number of cases, we concluded that the concomitant postoperative chemoradiotherapy with capecitabine may be an effective and tolerable treatment in locally advanced rectal cancer.

Key Words: Rectal cancer. Capecitabine. Radiotherapy.

Kolorektal kanserler batı ülkelerinde en sık görülen kanserlerden biridir ve ABD'de her yıl yaklaşık 40 bin yeni rektum kanseri tanısı konmaktadır¹.

Rektum kanserlerinin tedavisinde kullanılan ana yöntem cerrahidir ve yalnız cerrahi ile lokal yineleme oranları T1-2, N0'da %10'dan az olmasına rağmen, T3-4, N1-2'de %45-65 arasında bildirilmektedir. Küratif cerrahi sonrası lokal yineleme oranlarının yüksekliği adjuvan tedavinin gerekliliğini ortaya koymuştur²⁻⁴. Adjuvan radyoterapi (RT) ile ilgili "CCCG (Colorectal Cancer Collaborative Group)"un yaptığı ve 8000'in üzerinde olguyu içeren cerrahi ile cerrahi+RT'yi karşılaştıran metaanalizinde, RT'nin sağkalıma sınırdaki katkısı olduğu bildirilmektedir⁵. Radyoterapi adjuvan uygulamada preoperatif veya postoperatif uygulanmaktadır, hasta ve hastalığa göre tedavi tercihi yapılmaktadır⁶⁻⁸.

Geliş Tarihi: 12.02.2009
Kabul Tarihi: 24.03.2009

Dr. E. Bengi YILMAZ
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Radyasyon Onkolojisi AD.
Görükle / BURSA
Tlf: 0.224.2953440
GSM: 0.5377015165

Cerrahiye takiben tek başına RT ve kemoterapi (KT) uygulamalarında uzak ve lokal yinelemelerin görülmesi eş zamanlı 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 edilmiştir⁹. 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 olan "NCCTG (North Central Cancer Treatment Group)" 79-47-51'de ise 204 yüksek riskli rektum kanserli olgu cerrahi sonrası yalnız radyoterapi veya kemoradyoterapi koluna randomize edilmiş ve kemoradyoterapi kolunda radyoterapi koluna nazaran özellikle yerel-bölgesel yinelemeler daha belirgin olmak üzere tüm yinelemelerde ve kansere bağlı ölüm oranında azalma izlendiği bildirilmiştir⁴. Bu çalışmaları temel alarak Amerika Ulusal Sağlık Enstitüleri Ortak Konferansı 1990 yılında postoperatif kemoradyoterapiyi rutin uygulama olarak önermiştir¹⁰.

Günümüzde kemoradyoterapide, standart kemoterapi ajanı olarak radyoduyarlayıcı etkisi bilinen 5-Fluorourasil (5-FU) kullanılmaktadır. 5-FU radyoterapi ile eş zamanlı olarak bolus ya da sürekli infüzyon şeklinde uygulanabilir. Sürekli infüzyon şeklinde uygulama 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 oluşmaktadır¹¹. 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 kullanımı gündeme gelmiştir¹².

Kapesitabin oral yolla uygulanan bir ön ilaçtır ve in vivo olarak sitotoksik formu olan 5 fluorourasile dönüşmektedir¹³. Kolon kanserinin postoperatif adjuvan tedavisinde, kullanımının kolay ve toksisitesinin düşük olduğu ve 5 FU kullanımı ile eşit hastalıklı ve tüm sağkalım elde edildiği bildirilmiştir¹⁴⁻¹⁶. Ayrıca lokal ileri evre rektum kanserinin neoadjuvan tedavisinde radyoterapi ile eş zamanlı uygulanarak etkinliği, toksisitesi değerlendirilmiş yüksek cevap oranı ve güvenlik profili gösterilmiştir¹⁷. Kapesitabin'in faz I ve II çalışmalarda neoadjuvan ve adjuvan uygulamada RT ile eşzamanlı olarak 1600-1700 mg/m²/gün dozda iyi tolere edildiği ve etkin olduğu bildirilmiştir¹⁷⁻²². Bu çalışmaları temel alarak çalışmamızda; rektum kanserli hastalarımızda postoperatif radyoterapi ile eş zamanlı kapesitabin uygulananının toksisite, hastalık kontrolü ve sağkalım açısından değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Mart 2004-Ocak 2007 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi (UÜTF) Muammer Ağım (MA) Radyoterapi merkezine başvurarak histopatolojik olarak evre II-III rektum adenokanseri tanısı ile postoperatif kemoradyoterapi (kapesitabin+RT) uygulanmış olgular retrospektif olarak incelenmiştir. Dosya incelemesinde belirtilen özellikleri taşıyan olgular çalışmaya dahil edilmiştir.

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 $>1500/mm^3$, trombosit $\geq 100000/mm^3$, hemoglobin $>10g/dL$), "Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)" performans skalasına göre aktivite durumunun <2 olması olarak belirlendi. Uzak metastazlı, derinin melanom dışı kanseri ve serviksinsin karsinoma insitusu dışında ikinci primer kanseri olan, cerrahi sınır pozitif olan, preoperatif kemoradyoterapi alan olgular çalışma dışı bırakılmıştır.

Tüm olgulara sistemik fizik muayene ve dijital 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 American Joint Committee on Cancer (AJCC) 5. baskısı kullanılmıştır²³.

Radyoterapi supin pozisyonda dört alan pelvik kutu (AP-PA ve lateral) tekniği ile primer tümör yatağı ve bölgesel lenf nodlarını 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 L5-S1 arası, rektosigmoid bölge yerleşimli tümörlerde L4-L5 arası ve lateralde kemik pelvise 1.5-2 cm sınırla, yan alanlarda arka sınır sakruma 1-1.5 cm sınırla geçerken önde simfizis pubisi kesecek şekilde alınmıştır. Tedavi planlaması üç boyutlu yapılmıştır. Radyoterapide 1.8 Gy fraksiyonlar ile haftada beş gün, 45 Gy uygulandıktan sonra primer tümör yatağını 2-3 cm sınırla içerecek şekilde ve ön-arka alanlarla 5.4-9 Gy boost dozu verildiği ve toplamda 50.4-54 Gy'e çıkıldığı saptandı.

Eş zamanlı kemoterapide uygulanan kapesitabinin ortanca dozu 1650 mg/m²/gün (1300-1650) olup bu doz ikiye bölünerek sabah, akşam ve RT süresince hafta içi beş gün olarak verilmiştir. Tüm olgulara tedavi boyunca el ayak sendromu gelişimini önlemek amacıyla B vitamin kompleksi oral preparatlarını günde iki defa kullanmaları ve D pentanol içeren pomadları el ve ayaklarına sürmeleri önerilmiş ve profilaktik G-CSF uygulanmamış ve antiemetik verilmemiştir.

Rektum Kanserli Olgularda Kapesitabin Uygulaması

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

İstatistiksel analizde prognostik faktörler; hastaya ait demografik özellikler, tümöre ve tedaviye ait faktörler olarak incelendi. Hastaya ait demografik özelliklerden; 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 sürenin genel sağkalıma etkileri incelendi. Olguların hepsi T3 olduğu için T evresi istatistiksel analize dahil edilmedi.

İstatistiksel analizlerde SPSS (Chicago, Illinois) 13.0 versiyonu kullanıldı. Karşılaştırmalar için Pearson ki-kare testi yapıldı ve istatistiksel anlamlı değer $p < 0.05$ olarak kabul edildi. Sağkalım değerlendirilmesinde Kaplan-Meier analizinde Log Rank testi kullanıldı. Genel sağkalım süresi; operasyon tarihinden-son kontrol tarihine veya olguların kaybedildiği tarihe kadar olan süre olarak tanımlandı.

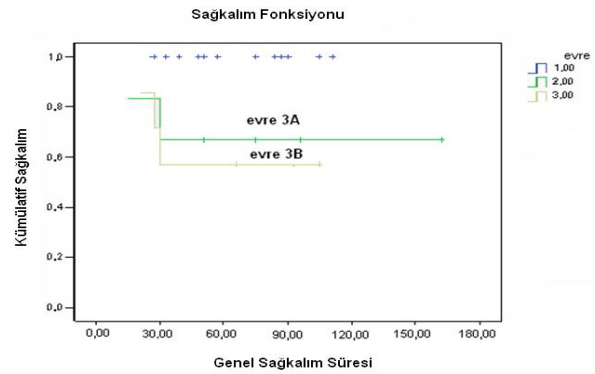
Bulgular

Çalışmaya kapesitabin+RT uygulanan sekizi (%34) kadın, 18'i (%66) erkek 26 olgu alınmış olup ortalama yaş 58 (minimum-maksimum: 30-83) olarak bulundu. Olguların değerlendirilmesinde; tüm olgularda T3 hastalık olup N evresine göre 13 olguda (%50) N0, altı olguda (%23) N1, yedi olguda (%27) N2 hastalık mevcuttu. Olguların 23'üne (%88) “Low Anterior Rezeksiyon” (LAR), üçüne “Abdominoperineal Rezeksiyon” (APR) (%12) uygulandığı görüldü. Tümörün anal kanala uzaklığı ortalama 8.5 cm (minimum-maksimum: 2-26), çıkarılan toplam lenf nodu sayısı ortalama 16 (minimum-maksimum: 0-54) ve metastatik lenf nodu sayısı ortalama dört (minimum-maksimum: 0-38) olarak saptandı. Histopatolojik incelemede 14 (%54) olgu iyi differansiye adenokarsinom, dört (%15) olgu orta derecede differansiye adenokarsinom, dört (%15) olgu da müsinöz adenokarsinom histolojisine sahipti. Olguların altısında (%23) perinöral invazyon ve altısında (%23) lenfatik invazyon saptandı. Cerrahi-RT arası süre ortalama 71 gün (minimum-maksimum: 21-87 gün) olup tüm olgularda kemoradyoterapiye cerrahi sonrası üç aydan önce başlandı.

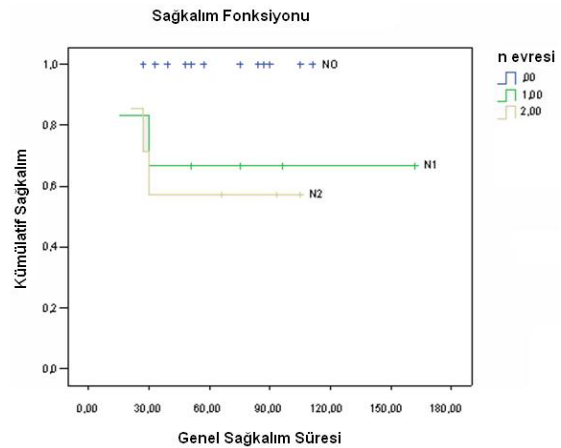
Ortalama izlem süresi 19 ay (minimum-maksimum: 1-30) olup bu süre içinde hiçbir olguda lokal yineleme gelişmediği görüldü. İki olguda karaciğer, bir olguda paraaortik lenf nodunda olmak üzere toplam üç olguda

ortalama 3. ayda (minimum-maksimum: 2-5) uzak yineleme izlendi. İzlem süresi içinde üç olgu uzak yinelemeye bağlı metabolik yetmezlikten, bir olgu kalp krizinden (16. ay), bir olgu beyin kanamasından (21. ay) kaybedildi. Kaplan-Meier analizi kullanılarak yapılan değerlendirmede iki yıllık GSK oranı %80 olarak bulundu.

Tek değişkenli analizde hastaya ait faktörlerden; cinsiyet ve yaşın, tümöre ait faktörlerden; tümörün anal kanala uzaklığı, perinöral, vasküler, lenfatik invazyon varlığı ve histolojinin genel sağkalımla ilişkisi gösterilemedi. Lenf nodu evresi ($p=0.051$) ve evrenin ($p=0.051$) anlamlılık sınırında, müsinöz komponent varlığı ($p=0.002$) ise genel sağkalımda etkili prognostik faktörler olduğu saptandı (şekil 1-2). İki yıllık sağkalım oranı; lenf nodu tutulumuna göre N0 olgularda %100, N1 olgularda %67, N2 olgularda %57, evreye (E) göre EIIA olgularda %100, EIIIB olgularda %67, EIIIC olgularda %57 ve müsinöz komponenti olan olgularda %50 iken olmayanlarda %87 olarak bulundu. Genel sağkalıma etkili faktörler Tablo 1'de verildi.



Şekil 1.
Evre-Genel Sağkalım Grafiği



Şekil 2.
N evresi-Genel Sağkalım Grafiği

Tablo I- 2 yıllık sağkalıma etkili faktörler

Özellik	n	Sağkalım%	p
*N			
N0	13	100	0.051
N1	6	67	
N2	7	57	
Evre			
2A	13	100	0.051
3B	6	67	
3C	7	57	
Müsinöz komponent			
Var	2	50	0.002
Yok	24	87	

*LN: Lenf nodu

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) 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 tekrar tedaviye başladığında tolere edemediği için kapesitabin %50 doz redüksiyonu ile uygulanmış ve destek tedavisi düzenlenmişti. Bir olguda da hemoroide bağlı semptomlar geliştiği görüldü. Tedaviye bağlı akut toksisiteler Tablo II'de verildi.

Tablo II- Tedaviye bağlı akut toksisiteler

	n(%)				
	G0	G1	G2	G3	G4
Hematolojik	18 (69)	2 (8)	5 (19)	1 (4)	-
Gastrointestinal					
Proktit	18 (69)	5 (19)	3 (12)	-	-
Diyare	19 (72)	3 (12)	2 (8)	2 (8)	-
Genitouriner	25(96)	-	1(4)	-	-
Kutanöz	18 (69)	1 (4)	6 (23)	1 (4)	-
El ayak send.	26 (100)	-	-	-	-

Tartışma

Rektum kanseri Batı Dünyasında görülen en yaygın kanserlerden biridir ve birincil tedavisi cerrahidir. Son iki dekattır cerrahide uygulanan total mezorektal eksizyon ile lokal bölgesel yineleme oranı azalmasına rağmen lokal yineleme oranları hala yüksektir ve değişik serilerde %11-70 olarak bildirilmektedir²⁴⁻²⁶. Küratif cerrahi sonrası lokal yineleme oranlarının yüksekliği adjuvan tedavilerin gerekliliğini ortaya koymaktadır²⁻⁴.

Bu amaçla oral yolla uygulanan fluoroprimidin karbomati olan Kapesitabinin faz I ve II çalışmalarda neoadjuvan ve adjuvan uygulamada RT ile eş zamanlı olarak 1600-1700 mg/m²/gün dozda kullanıldığı iyi tolere edildiği ve etkin olduğu bildirilmiştir¹⁷⁻²². Das ve ark. tarafından yapılan çalışma ise preoperatif kemoradyoterapi uygulanan olgularda toksisite, yanıt değerlendirmesi ve sağkalım analizi içermektedir. Toksikite açısından bakıldığında bu çalışmada el-ayak sendromunun kapesitabin kolunda fazla görüldüğü bildirilmiştir (%22 vs %3), fakat hepsi G1, 2'dir. Mukozit görülme oranı ise 5-FU kolunda istatistiksel anlamlı olarak fazladır ve diyare 5-FU kolunda %70, kapesitabin grubunda %51 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada her iki grup arasında patolojik tam yanıt, sfinkter fonksiyonlarını koruma ve sağkalım analizlerinde lokal kontrol, uzak metastaz ve genel sağkalımda farklılık saptanmadığı vurgulanmaktadır. İzlem süreleri iki grup arasında aynı olmayan bu çalışmada izlem süresi eşitlendiğinde de farklılık olmadığı üzerinde durulmuştur²⁷. Bu sonuçlarla lokal ileri evre rektum kanserinde preoperatif kemoradyoterapi uygulamasında kapesitabin 5-FU ile eşit etkinliğe rağmen hasta açısından kullanım kolaylığı nedeniyle avantajlı görülmektedir. Bizim çalışmamız da RT dozu ve eş zamanlı uygulanan kemoterapi ilaçlarının kullanım şekli ve dozu Das ve ark. tarafından yapılan çalışmaya benzemekle birlikte adjuvan olarak kullanılmış olması en önemli farklılığı oluşturmaktadır.

Kapesitabin faz I-III çalışmalarda adjuvan olarak yalnız veya RT ile eş zamanlı olarak kullanılmıştır^{21,22,28}. Ancak postoperatif RT ile eş zamanlı kullanımda prospektif randomize çalışması bulunmamaktadır. Çalışmalardan birinde tüm RT süresince aralıksız verilmiş, diğerinde ise iki haftalık uygulama periyotlarının arasında bir hafta boşluk bırakılmıştır. Bu çalışmada da en yaygın yan etki diyaredir ve hastaların %75'inde 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 gözlemlendiği, hiçbir hastada G3-4 hematolojik toksisite görülmediği bildirilmiştir^{21,22}. Çalışmamızda ise G3 hematolojik toksisite bir hastada, G3 diyare iki hastada görülmüştür. 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 gelişmediği saptanmıştır²⁹.

Çalışmamızda ortalama izlem süresi 19 ay ve iki yıllık genel sağkalım oranı %80 olarak saptanmıştır. Benzer biçimde Krishnan ve ark. tarafından yapılmış çalışmada da ortalama izlem süresi 1.8 yıldır ve sadece bir hastada yineleme görüldüğü bildirilmiştir³⁰.

Tedavi sonuçlarını etkileyen prognostik faktörler incelendiğinde; tümör invazyon derinliği ve damar

Rektum Kanseri Olgularında Kapesitabin Uygulaması

invazyonu gibi birçok faktör etkili olmakla birlikte, lenf bezi tutulumu ve tümör evresinin prognoza etkili en önemli faktörler olduğu bildirilmiştir³¹. Bizim çalışmamızda lenf nodu evresi (N) ve evrenin (E) istatistiksel olarak anlamlılık sınırında olduğu saptanmıştır. Ancak tüm olgularımızın tümör evresi T3 olduğu için T evresi istatistiksel incelemeye dahil edilmemiştir.

Kolorektal karsinomların prognozunda müsinöz komponent varlığının da önemli bir prognostik faktör olduğu bilinmektedir. Müsinöz komponent içeren olgularda 5 yıllık sağkalım %19-34, içermeyenlerde %49-53 olarak bildirilmiştir³². Bizim çalışmamızda da müsinöz komponent varlığının genel sağkalımda etkili prognostik faktör olduğu saptanmıştır ve müsinöz komponent içeren olguların sağkalımının daha kötü olduğu gösterilmiştir (iki yıllık genel sağkalım oranı müsinöz komponent pozitif olan olgularda %50, negatif olan olgularda %87'dir).

Sonuç olarak olgu sayısının ve izlem süresinin kısıtlılığına rağmen lokal ileri evre rektum kanserinin postoperatif kemoradyoterapisinde eşzamanlı kapesitabin kullanımı, hasta uyumunun kolay olması, iyi tolere edilmesi ve sağkalım sonuçlarının literatürdeki diğer çalışmalarla kıyaslanabilir olması nedeniyle alternatif tedavi olarak önerilebilir görülmektedir.

Kaynaklar

1. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1998. *CA Cancer J Clin* 1998; 48: 6-29.
2. Balch GC, De Meo A, Guillem JG. Modern management of rectal cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 28; 12: 3186-95.
3. Prolongation of the disease free interval in surgically treated rectal carcinoma: Gastrointestinal Tumor Study Group. *N Engl J Med* 1985; 312: 1465-72
4. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 324: 709-15.
5. 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.
6. Fleshman JW, Myerson RJ. Adjuvant RT for adenocarcinoma of the rectum. *Surgical Clinics of North America* 1997; 77: 15-25.
7. Willett CG, Teper JE, Kaufman DS, et al. Adjuvant postoperative radiation therapy for rectal adenocarcinoma. *Am J Clin Oncol* 1992; 15: 371-5.
8. Cummings BJ. Adjuvant radiation therapy for colorectal cancer. *Cancer Suppl.* 1992; 70: 1372-83.
9. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. Gastrointestinal Tumor Study Group. *N Engl J Med* 1985; 312: 1465-72.
10. NIH Consensus Development Conference: adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990; 264: 1444-50.
11. Grem JL. Systemic treatment options in advanced colorectal cancer: Perspectives on combination 5-fluorouracil plus leucovorin. *Semin Oncol* 1997; 24 (Suppl.18): 8-18.
12. Payne SA. A study of quality of life in cancer patients receiving palliative chemotherapy. *Soc Sci Med* 1992; 35: 1505-9.
13. 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: 1274-81.
14. 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: 2282-92.
15. Cutsem EV, Twelves C, Cassidy J, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: Results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4097-4106.
16. Cutsem EV, Hoff PM, Harper P, et al. Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: Integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomized, phase III trials. *Br J Cancer* 2004; 90: 1190-7.
17. 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: 3983-91.
18. Kim JS, Cho MJ, Song KS, et al. Preoperative chemoradiation using oral capecitabine in LARC. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 403-8.
19. Kim JC, Kim TW, Kim JH, et al. Preoperative concurrent radiotherapy with capecitabine before total mesorectal excision in LARC. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 346-53.
20. De Paoli A, Chiara S, Luppi G, et al. Capecitabine in combination with preoperative radiation therapy in locally advanced, resectable, rectal cancer: A multicentric phase II study. *Ann Oncol* 2006; 17: 246-51.
21. 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: 1284-7.
22. 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: 725-9.
23. Colon and rectum. In: American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York, NY: Springer, 2002; 113-24.
24. Willett CG, Tepper JE, Cohen AM, et al. Failure patterns following curative resection of colonic carcinoma. *Ann Surg* 1984; 200: 685-90.
25. Rich T, Gunderson LL, Lew R, et al. Patterns of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery. *Cancer* 1983; 52: 1317-29.
26. Kapiteijn E, van de Velde CJ. European trials with total mesorectal excision. *Semin Surg Oncol* 2000; 19: 350-7.
27. 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: 1378-83.
28. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2696-704.
29. Berg D. Managing the side effects of chemotherapy for colorectal cancer. *Semin Oncol* 1998; 25: 53-9.
30. 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: 762-71.
31. Dalton P, Chandrossoma P. Gastrointestinal Pathology. In: Chondrosarcoma P. Colorectal Malignant Neoplasm. 1st ed, Stamford Connecticut: Appleton & Lange; Los Angeles, 1999: 339-65.
32. Symonds DA, Vickery AJ. Mucinous carcinoma of colon and rectum. *Cancer* 1976; 37: 1891-990.