



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

**RADYOTERAPİ İLE EŞZAMANLI OKSALİPLATİN+KAPESİTABİN  
UYGULANAN LOKAL İLERİ EVRE KOLOREKTAL KANSERLİ  
OLGULARDA ETKİNLİK VE TOKSİSİTENİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Sevil YILDIRIM**

**UZMANLIK TEZİ**

**BURSA – 2008**



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

**RADYOTERAPİ İLE EŞZAMANLI OKSALİPLATİN+KAPESİTABİN  
UYGULANAN LOKAL İLERİ EVRE KOLOREKTAL KANSERLİ  
OLGULARDA ETKİNLİK VE TOKSİSİTENİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Sevil YILDIRIM**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Doç. Dr. Lütfi ÖZKAN**

**BURSA-2008**

## İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TÜRKÇE ÖZET.....	ii-iii
İNGİLİZCE ÖZET.....	iv-v
GİRİŞ.....	1-12
GEREÇ ve YÖNTEM.....	13-18
BULGULAR.....	19-22
TARTIŞMA.....	23-29
KAYNAKLAR.....	30-35
TEŞEKKÜR.....	36
ÖZGEÇMİŞ.....	37

## ÖZET

Çalışmamızda; lokal ileri evre kolorektal kanserli olgularda radyoterapi (RT) ile eşzamanlı oksaliplatin+kapesitabin uygulanmasının etkinlik ve tolerabilitesini değerlendirmeyi amaçladık.

Kasım 2004-Aralık 2007 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Muammer Ağım Radyoterapi Merkezi'ne başvuran, evre II-IV kolorektal kanser tanısıyla eşzamanlı oksaliplatin+kapesitabin kemoradyoterapisi (KRT) uygulanan 24 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Olguların sekizi (%33.3) kadın, 16'sı (%66.7) erkek olup ortanca yaş 59 (sınırlar: 36-78) idi. Radyoterapide primer tümör ve bölgesel lenfatiklere yönelik 45 Gray (Gy) uygulandıktan sonra, primer tümöre yönelik 9-14.4 Gy'lik boost dozu verilerek toplam 54-59.4 Gy'e ulaşıldı. RT haftada beş gün 1.8 Gy/fraksiyon'luk konvansiyonel şema ile uygulandı. Olgulara RT süresince, 75 mg/m<sup>2</sup>/gün intravenöz oksaliplatin (haftada bir gün) ve 1650 mg/m<sup>2</sup>/gün oral kapesitabin (sabah-akşam, hafta içi hergün) verildi.

Ortanca izlem süresi 19 ay (sınırlar: 1-42) olup, bu sürede iki olguda (%8.3) lokorejyonel yineleme, beş olguda (%20.8) da mevcut hastalığın progresyonu gözlemlendi. Toplam yedi olguda (%29.2) uzak metastaz geliştiği saptandı. Beş olgu kansere-bağlı metabolik yetmezlik, bir olgu ise intrakranyal hemoraji (tedaviye bağlı olmayan) nedeniyle kaybedildi. Yaşam Süresi Tabloları kullanılarak yapılan istatistiksel analizde 2-yıllık genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım oranları sırasıyla %90 ve %79 bulundu.

Tedavi sürecinde görülen akut yüksek gradlı (G3-4) hematolojik toksisite üç (%12.5) ve non-hematolojik toksisite altı (%25) olguda kaydedildi. Kemoradyoterapiye bağlı ciddi periferik nöropati ve/veya el-ayak sendromu hiçbir olguda görülmez iken, beş olguda (%20.8) non-semptomatik hiperglisemi saptandı.

Sonuçta, gelişen yüksek gradlı toksisite ile lokorejyonel ve uzak yineleme oranlarının az, sağkalım oranlarının da yüksek olması nedeniyle, izlem süresi ve

olgu sayısı kısıtlı olmasına karşın, RT ile eşzamanlı uygulanan oksaliplatin-kapesitabin kombinasyonu etkin ve tolere edilebilir olup lokal ileri evre kolorektal kanserli hastalarda kullanılması önerilebilir.

**Anahtar kelimeler:** Kolorektal kanser, oksaliplatin, kapesitabin, kemoradyoterapi

## **SUMMARY**

### **The Efficacy and Tolerability of Concomitant Chemoradiotherapy with Oxaliplatin plus Capecitabine in Patients with Locally Advanced Colorectal Cancer**

The aim of the study was to investigate the efficacy and tolerability of concomitant chemoradiotherapy (CRT) with oxaliplatin plus capecitabine in patients with locally advanced colorectal cancer.

Twenty-four patients with stage II-IV colorectal adenocarcinoma who were treated with CRT consisting of oxaliplatin plus capecitabine at Uludag University Faculty of Medicine Muammer Agim Radiotherapy Center, between October 2004-December 2007, were evaluated retrospectively. The median age of the patients was 59 years (range, 36-78). Eight (33.3%) and 16 (66.7%) of the cases were female and male, respectively. Radiotherapy was exposed 1.8 Gy/fx/5 days per week conventionally. The median irradiation dose given to the primary tumor and regional lymph nodes was 45 Gy, followed by a boost dose of 9-14.4 Gy to the primary tumor, bringing to total doses of 54-59.4 Gy. All patients received intravenous oxaliplatin 75 mg/m<sup>2</sup>/week (the first day of every week) plus oral capecitabine 1650 mg/m<sup>2</sup>/day (twice daily, five days in a week) during radiotherapy.

The 2-year overall survival (OS), and disease-free survival (DFS) rates, statistically analysed by Life Tables, were 90%, and 79%, respectively. During the median follow-up time of 19 months (range, 1-42), two of the patients (8.3%) showed locoregional failure, and five (20.8%) had progression at the primary tumor site. Distant metastases occurred in seven cases (29.2%). Five cases (20.8%) died due to cancer-related metabolic failure, and a patient died because of intracranial hemorrhage one month after the end of the treatment.

High grade (grade 3-4) haematological toxicity was detected in three (12.5%), and non-haematological toxicity in six cases (25%), respectively. Secondary to chemoradiotherapy none of the patients observed severe

peripheral neuropathy and/or hand and foot syndrom, but five patients (20.8%) showed non-symptomatic hyperglycemia.

Although the follow-up time and the number of the cases were not sufficient, the low rates of high grade toxicity, the low rates of locoregional or distant failure and the high survival rates that were observed, made us to conclude that the concomitant chemoradiotherapy with oxaliplatin plus capecitabine may be an effective and tolerable treatment modality in locally advanced colorectal cancer.

**Keywords:** Colorectal cancer, oxaliplatin, capecitabine, chemoradiotherapy

## **GİRİŞ**

### **Epidemiyolojik özellikler**

Kolorektal kanserler batı ülkelerinde en sık görülen kanserlerden biridir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 120 000 kişinin kolorektal kanser tanısı aldığı ve bunların 40 000 (%30)'ünde tümörün rektum yerleşimli olduğu raporlanmaktadır (1). Kadın ve erkekte eşit oranda görülmekte olan kolorektal kanserlerin ortanca görülme yaşı 62'dir (2). Ülkemizde de, Globocan adlı kuruluş tarafından 2002 yılında yapılan analize göre, görülme sıklığı açısından kolorektal kanserler erkeklerde 4., kadınlarda 2. sırada yer almaktadır (3).

### **Patolojik özellikler ve prognostik faktörler**

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

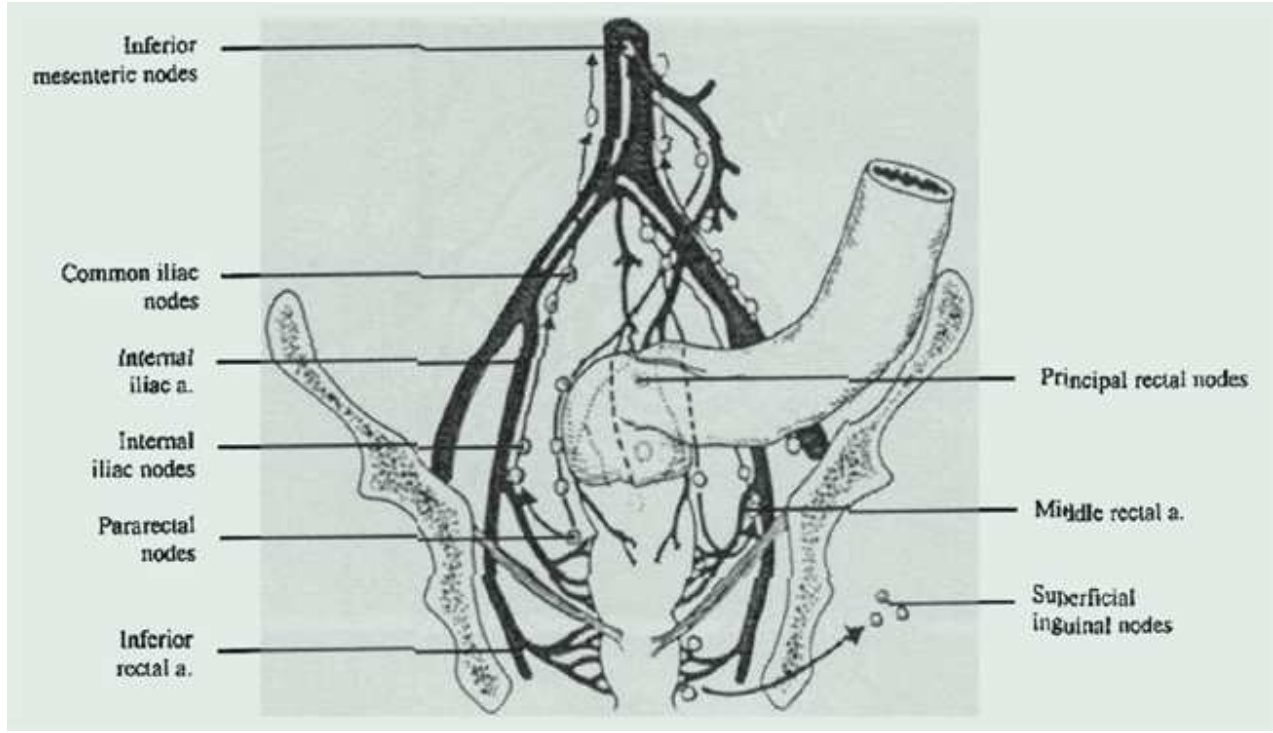
Kolorektal karsinomlarla yapılan çalışmalarda yaş, cinsiyet, lokalizasyon, tümör çapı, histolojik tip, lenfatik, vasküler ve perinöral invazyon varlığı, lenf nodu pozitifliği, uzak organ metastazı ve müsinöz komponent mevcudiyeti önemli prognostik faktörler olarak bildirilmektedir (5).

### **Anatomi**

Rektum kanseri anatomik farklılıklar, doğal seyir ve yineleme paterni yönünden kolon kanserinden ayrı özellikler taşımaktadır, 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 yoktur. Ayrıca bu bölümde appendiks



epiploika ve mezokolon da izlenmez. Arkada sakrumun konkavlığına uygun bir şekilde aşağıya doğru uzanır. Rektum ortalama 12 cm uzunluğunda olup geniş olan alt kısmına ampulla denir. Rektumun 1/3 üst kısmı peritonla örtülüdür. Ön yüzü örten periton erkeklerde mesaneye uzanarak ekskavasyo rektovezikalisi, kadında ise uterusu uzanarak ekskavasyo rektouterina'yı (Douglas boşluğu) oluşturur (7). Üst rektum lenfatikleri, superior rektal damarlar boyunca devam eder ve inferior mezenterik lenf nodlarında; orta ve alt rektum lenfatikleri ise orta rektal damarlar boyunca devam eder ve internal iliak lenf nodlarında sonlanır. Buna ek olarak alt rektum yerleşimli ve/veya anal kanala uzanım gösteren kanserler, anüsün lenfatikleri yoluyla yüzeysel inguinal lenf nodlarına da metastaz yapabilirler (8, 9)(Şekil - 1). Ayrıca rektumun serozal bariyere sahip olmaması tümörün pelvis içinde yinleme olasılığını artırır (10, 11).



**Şekil – 1:** Rektumun lenfatik drenajı

## Evreleme

Rektum kanseri evrelemede Dukes, Dukes'un Astler-Coller modifikasyonu ve American Joint Committee'nin TNM sınıflamaları kullanılmaktadır. Kolorektal kanserlerin evrelemede tümörün lokal derinliği, nodal tutulum ve metastatik yayılıma göre klasifikasyon yapılarak hastalığın seyri ve tedavi modalitelerinin geliştirilmesinde standardizasyon sağlanmaktadır. Bugün kolorektal kanserlerin preoperatif ve postoperatif evrelemede American Joint Committee on Cancer (AJCC)'nin 1988 yılında oluşturduğu ve 2002 yılında yeniden şekillendirdiği TNM (tümör, lenf nodu, metastaz) sistemi kullanılmaktadır (12). AJCC 2002 klasifikasyonu Tablo - 1'de verilmektedir.

**Tablo – 1:** AJCC 2002 klasifikasyonu

<b>T: Primer Tümör Değerlendirmesi</b>
Tx: Primer tümörün saptanamadığı durumlar
Tis: Karsinoma in situ: intraepitelyal veya lamina propria'yı invaze eden tümör varlığı
T1: Submukozayı invaze eden tümör varlığı
T2: Muskularis propria invaze eden tümör varlığı
T3: Muskularis propria'yı aşarak subserozayı veya periton ile örtülü olmayan perikolik/perirektal yağ planlarını invaze eden tümör varlığı
T4: Direkt olarak diğer organ veya çevre dokuları invaze eden ve/veya visseral peritonu perforasyon eden tümör varlığı
<b>N: Rejyonel Lenf Bezi Tutulumunun Değerlendirilmesi</b>
Nx: Rejyonel lenf bezlerinin değerlendirilemediği durumlar
N0: Rejyonel lenf bezi tutulumunun saptanmaması
N1: Rejyonel lenf bezlerinden 1-3'üne metastaz mevcudiyeti
N2: Rejyonel lenf bezlerinin 4 ve daha fazlasında metastaz mevcudiyeti
<b>M: Uzak Metastaz Durumunun Değerlendirilmesi</b>
Mx: Uzak metastaz değerlendirmesinin yapılmadığı durumlar
M0: Bilinen uzak metastazın olmaması

M1: Uzak metastazın mevcudiyeti
Evre 0: Tis, N0, M0
Evre I: T1-2, N0, M0
Evre IIA: T3, N0, M0
Evre IIB: T4, N0, M0
Evre IIIA: T1-2, N1, M0
Evre IIIB: T3-4, N1, M0
Evre IIIC: Herhangi bir T, N2, M0
Evre IV: Herhangi bir T, herhangi bir N, M1

## TEDAVİ MODALİTELERİ

### Cerrahi Tedavi

Rektum adenokanserlerinin primer tedavisi cerrahidir. Cerrahide sfinkter fonksiyonlarını koruyucu yöntemler olarak; Anterior rezeksiyon (AR-Mayo ameliyatı), low/very low anterior rezeksiyon (LAR/VLAR) ve sfinkter fonksiyonlarını ortadan kaldıran abdominoperineal rezeksiyon (APR) uygulanmaktadır (13). Cerrahide önemli olan bir faktör makroskopik piyeste sirkumferansiyel (radyal) cerrahi sınırdır. Sirkumferansiyel sınırı >1mm olan olgularda lokal yineleme oranlarının %20'ye ulaştığı bildirilmektedir (14).

Son yıllarda cerrahide daha güvenli radyal sınır elde edilmesini sağlayan total mezorektal eksizyon (TME) tekniği kullanılmaktadır. Bu yöntemle rezektabl tümör, mezorektum bütünlüğü bozulmadan, negatif cerrahi sınırla (R0) çıkarılmaktadır. Ayrıca pelvik otonomik sinirler korunduğundan seksüel ve üriner fonksiyonların etkilenmeden devam etmesi sağlanmaktadır. Heald'in küratif anterior rezeksiyon yaptığı ilk serilerde, 5-yıllık kümülatif lokal yineleme riski %2.7, 5-yıllık genel sağkalım (GSK) oranı %87.5 ve hastaliksız sağkalım (HSK) oranı %81.7 olarak yayınlanmıştır (15). Günümüzde cerrahi tekniklerdeki gelişme sonucunda lokal yinelemelerin %10'un altına indiği raporlanmaktadır (16).

### Adjuvan Radyoterapi

Lokal ileri evre kolorektal kanserlerde (T3-4 ve/veya N+) küratif cerrahi sonrası lokorejyonel başarısızlık oranı %11-70 arasında değişmektedir ve yinelemelerin %80'i ilk iki yılda ortaya çıkmaktadır (11, 17, 18). Küratif cerrahi sonrası lokal yineleme oranlarının yüksekliği adjuvan tedavinin gerekliliğini ortaya koymaktadır (19-21). Colorectal Cancer Collaborative Group (CCCG)'un adjuvan RT ile ilgili 2001 yılında yaptığı ve 8000'in üzerinde olguyu içeren

sadece cerrahi ile cerrahi+radyoterapi kombinasyonunu karşılaştıran meta-analizinde, RT'nin sağkalıma sınırdaki katkısı olduğu bildirilmektedir. Bu meta-analiz 22 randomize çalışmayı kapsamaktadır ve RT'nin adjuvan olarak olguların üçte ikisine preoperatif, üçte birine postoperatif olarak uygulandığı bilinmektedir (22). Her iki uygulamanın avantaj ve dezavantajlarına göre hasta ve hastalık özellikleri temel alınarak tedavi tercihi yapılmaktadır (23-26). Bu uygulamaların avantaj ve dezavantajları şu şekilde özetlenebilir;

Preoperatif RT uygulamasının avantajları;

- 1- Negatif cerrahi sınırlarla (R0) rezeksiyonu tamamlama olasılığını arttırmak;
- 2- Cerrahi rezeksiyon sırasında kanserli hücrelerin dökülüp ekilmesinden kaynaklanan pelvis içi ve dışı yinleme ve metastazların oranını azaltmak;
- 3- Rezeksiyon öncesi bölgesel lenf nodu metastazı ve tümör boyutlarında gerileme sağlayarak cerrahiye uygun hale getirmek;
- 4- Distal rektum yerleşimli tümörlerde gerileme sonrası sfinkter koruyucu operasyonu yapılabilir duruma getirmek;
- 5- Cerrahi uygulama öncesi ince barsaklar yerinde olduğu için daha küçük tedavi hacmi ile toksisiteyi azaltmak;
- 6- Cerrahi sonrası tümör yatağındaki kanlanma bozulacağından, cerrahi öncesi normal olarak oksijenlenen kanser hücrelerinde daha fazla radyasyon yanıtı elde etmektir.

Buna karşın dezavantajlar aşağıda sıralanmaktadır;

- 1- Erken evre (T1-2N0) tümörlerde veya saptanamayan metastatik hastalıkta aşırı tedavi uygulanabilmekte (doğru evreleme yapılamayabilir);
- 2- Küratif olan cerrahi tedavi gecikmekte;
- 3- Hasta ile ilgilenecek, preoperatif tedavi sürecinde iyi destek bakım verebilecek ekip gerekmekte;
- 4- Daha uzun süreli postoperatif bakıma gerek duyulmaktadır.

### Postoperatif dönemde RT uygulamasındaki avantajlar:

- 1- Patolojik değerlendirme yapıldığı için tümör evresi doğru olarak başlangıçtan itibaren bilinmekte;
- 2- T3N0'dan daha erken evrede olan tümörler ile yayılımı saptanan (cerrahi sırasında) tümörün gerekenden fazla tedavi görmesi engellenmekte (doğru tedavi modalitesini seçmek mümkün olmakta);
- 3- Cerrahi tanıdan hemen sonra uygulanmakta ve küratif tedavi gecikmemekte;
- 4- Radyoterapiyi sürdürecekt ekip daha az elemandan oluşmaktadır.

### Dezavantajlar:

- 1- Çevre yapılara invaze büyük tümörlerde negatif cerrahi sınır sağlanamayabilir;
- 2- RT uygulamasında ışınlanan radyoterapi alanı anastomoz bölgesini de içerdiğinden striktür gelişebilir;
- 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 (cerrahi lojunu normal sağlıklı doku doldurur);
- 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 (27) 555 olgu yalnız cerrahi, cerrahi+kemoterapi ve cerrahi+radyoterapi kollarına randomize edilmiştir. Postoperatif adjuvan kemoterapi kolunda hastalısız sağkalım ve genel sağkalım yalnız cerrahi

uygulanan kontrol grubuna göre artmış bulunmuştur, ancak bu üstünlük özellikle genç erkek hastalarda gösterilmiştir. Bu çalışmada ayrıca postoperatif RT'nin sağkalımı arttırmamakla birlikte lokorejyonel yinelemeyi azalttığı bildirilmiştir (27).

### **Adjuvan Kemoradyoterapi**

Cerrahiye takiben tek başına RT veya KT uygulamasında uzak metastazların, lokorejyonel yinelemelerin olması eşzamanlı kemoradyoterapiyi gündeme getirmiştir. Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG)'un 7175 çalışmasında (20) olgular yalnız cerrahi, cerrahi+kemoterapi, cerrahi+radyoterapi ve cerrahi+kemoradyoterapi olmak üzere 4 kola randomize edilmiştir. Toplam 202 olguyu içeren çalışmada sadece postoperatif kemoradyoterapi kolunda yinelemeye kadar geçen sürenin ve genel sağkalım süresinin diğer kollara göre üstün olduğu bildirilmiştir (20). Bu çalışmanın sonuçları temel alınarak NIH Konsensus'u Geliştirme Konferansı (Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri Ortak Konferansı- Nisan 1990)'nda postoperatif kemoradyoterapi standart uygulama olarak önerilmiştir (28).

NIH Konsensus kararlarını destekleyen bir diğer randomize çalışma da North Central Cancer Treatment Group (NCCTG)'un 79-47-51 çalışması (21) olup 204 yüksek riskli rektum kanserli olgu değerlendirilmiştir. Cerrahi sonrası yalnız radyoterapi veya kemoradyoterapi uygulanan olgular karşılaştırıldığında kemoradyoterapi kolunda radyoterapi koluna nazaran özellikle lokorejyonel yinelemeler daha belirgin olmak üzere tüm yinelemelerde ve kansere bağlı ölüm oranında azalma izlendiği bildirilmiştir (21).

Son yıllarda yapılmış iki prospektif randomize çalışmada; NSABP R-03 ve Alman Çalışmasında (CAO/ARO/AIO-94) preoperatif kemoradyoterapi ile postoperatif kemoradyoterapi karşılaştırılmıştır (29, 30). Erken sonuçları yayınlanan NSABP R-03 çalışmasında (29), 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. Alman çalışmasında (30) ise sağkalım sonuçları her iki kolda aynı olmakla birlikte preoperatif kemoradyoterapi uygulanan olgularda gastrointestinal yan etkilerin daha az olduğu ve sfinkter koruyucu operasyon yapılabilme oranının daha yüksek olduğu vurgulanmıştır.

Günümüzde kemoradyoterapide, radyoduyarlaştırıcı etkisi bilinen 5-Fluorourasil (5-FU) kullanılmaktadır. 5-FU'in etki mekanizması şu 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 (31).

5-FU radyoterapi ile eş zamanlı kullanımda bolus ya da sürekli IV infüzyon şeklinde uygulanmaktadır. Sürekli IV infüzyon şeklinde kullanıldığında bolus uygulamaya göre önemli oranda yinelemesiz sağkalım ve tüm sağkalımda üstünlük sağladığı saptanmıştır (32). 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 arttırmaktadır. 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 ve psikolojik travmaya yol açtığı bildirilmektedir (33, 34). Uygulanan kemoterapiler kompleksleştikçe yan etkilerin de artmasına bağlı hospitalizasyon süresi artmakta, hastaların aktivitesi azalmaktadır. Bu nedenle hastaneye gelmekten bıkan hastalarda evde oral uygulanabilen kemoterapi ilaçlarının kullanılmasının hastanın psikososyal morbiditesini azalttığı Payne tarafından daha önce bildirilmiştir (35). Bu ve benzeri medikal ve psikososyal nedenlerle kanser tedavisinde oral ilaçların kullanımı gündeme gelmiştir.



## Kapesitabin

Kapesitabin (N-pentyloxycarbonyl-5'-deoxy-5-fluorocytidine) oral fluoroprimidin karbomat olup tümör dokusuna selektif etki göstermektedir. Oral kapesitabin (CAP), yıkıma uğramaksızın intestinal traktüs boyunca ilerleyip, önce karaciğerde karboksilesteraz tarafından 5'-deoxy-5-fluorocytidine'e (5'-dFCyd), ardından tümör dokusu ve karaciğerde sitidin deaminaz ile 5'-deoxy-5-fluorouridine'e (5-dFUrd); son olarak da tümör içinde timidin fosforilaz (TP) ile sitotoksik formu olan 5- fluorourasile dönüşür. Bu dönüşümde asıl katalizör ve tümör-selektif etkiden sorumlu, tümör ile ilişkili anjiogenik faktör olan timidin fosforilazdır (36). Tümör dokusunda çevre sağlıklı dokuya göre TP aktivasyonu daha fazla olduğu için ilaç etkinliği yüksektir. Ayrıca radyasyonun tümör dokusunda TP'yi upregüle ettiği için kapesitabinin aktif forma dönüşümünü arttırdığı gösterilmiştir (37). Kolon kanser ksenograftına uygulanan 5 Gy'lik tek doz radyasyondan dokuz gün sonra TP ekspresyonunun 13 kat arttığı bildirilmiştir (38).

Kapesitabin metastatik kolorektal kanserde ve kolon kanserinin adjuvan tedavisinde 5-FU'nun bolus uygulaması ile prospektif randomize olarak karşılaştırılmıştır. Daha tolere edilebilir, kullanımı kolay ve toksisitesi düşük bulunmuş olup, yüksek cevap oranı, eşit hastalısız ve genel sağkalım oranları elde edilmiştir (39-41). Ayrıca lokal ileri evre rektum kanserinin neoadjuvan tedavisinde radyoterapi ile eş zamanlı uygulanarak etkinliği, toksisitesi değerlendirilmiş yüksek cevap oranı ve güvenlik profili gösterilmiştir (40). Faz I-II çalışmalarda neoadjuvan ve adjuvan uygulamada RT ile eş zamanlı olarak kullanılan kapesitabinin 1600-1650 mg/m<sup>2</sup>/gün (sabah-akşam, iki doz halinde) dozlarda iyi tolere edildiği ve etkin olduğu rapor edilmiştir (42-45). Neoadjuvan kemoradyoterapi uygulamasında bolus 5-FU ile karşılaştırmalı olarak da değerlendirilmiş, tümör hacminde düşme, patolojik incelemede T evresindeki gerileme eşit bulunmuştur. Ancak bu çalışmada sfinkter fonksiyonlarını koruma

açısından istatistiksel anlamlılığa ulaşamasa da kapesitabin kolunda iyileşme olduğu bildirilmiştir (46).

## **Oksaliplatin**

Oksaliplatin (OX) prelinik ksenograft modellerde radyoduyarlılaştırıcı aktivitesi ve tümör dokusundaki TP'yi upregüle edici özelliği tanımlanmış, fluoroprimidinlerle sinerjistik etkisi ve kolorektal kanserlerin metastatik ve adjuvan tedavisinde etkinliği kanıtlanmış üçüncü kuşak trans-1-diaminosikloheksan platin (1-OHP) kompleksidir (47-52).

Oksaliplatinin 5-fluorouracil/leucovorin (5-FU/LV) ile kombine kullanımının lokal ileri evre ve metastatik kolorektal kanserin tedavisinde etkin olduğu saptanmıştır. Yapılan üç randomize çalışmada oksaliplatinin 5-FU/LV'ye eklenmesinin hem tümörde cevap oranlarının artmasını, hem de progresyonsuz geçen sürenin uzamasını sağladığı raporlanmıştır (53-55). Adjuvan uygulamada oksaliplatin eklenmesinin katkısını araştıran MOSAIC çalışmasında (FOLFOX-4 rejimi) evre III kolorektal kanserli olgularda hastalıksız sağkalımı iyileştirdiği gösterilmiştir (48).

Faz III çalışmalarda kapesitabinin kolorektal kanserlerde 5-FU/LV'nin yerini alabilecek etkinliği yüksek ve daha kabul edilebilir yan etki profiline sahip olduğunun gösterilmesi üzerine bu iki ilacın birlikte kullanımı gündeme gelmiştir (40, 41, 56). Bunun üzerine kapesitabin-oksaliplatin (CAPOX) kombinasyonunun etkinlik ve güvenilirliğini ortaya koyma çabaları artmıştır. Fazla hasta sayılı bir faz II çalışmada, daha önce herhangi bir tedavi almamış kolorektal kanserli 96 olguya, IV oksaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup>/hafta) + oral kapesitabin (1000 mg/m<sup>2</sup>/gün) üç haftada bir uygulanarak etkinlik ve toksisite değerlendirmesi yapılmıştır. Olguların %55'inde (ikisinde tam, 51'inde de parsiyel) objektif yanıt elde edildiği bildirilmiştir (57).

CAPOX kombinasyonunun (IV oksaliplatin 50-130 mg/m<sup>2</sup>/hafta + oral kapesitabin 1000-1650 mg/m<sup>2</sup>/gün) RT ile eşzamanlı neoadjuvan olarak

kullanıldığı faz I-II çalışmalarda, G3-4 toksisite (G3-4 diyare) olguların %10-30'unda izlenmiş; patolojik incelemede de olguların yaklaşık %20'sinde (%14-24) tümörde tam cevap raporlanmıştır. Cerrahi uygulanan olguların %79-87'sinde sirkumferansiyel rezeksiyon sınırları negatif (R0) olarak saptanmış olup bu iki ajandan oluşan kemoradyoterapi rejimi uygulanabilir, etkin ve iyi tolere edilebilir olarak değerlendirilmiştir (51, 58, 59, 60).

CAPOX adjuvan düzlemde de RT ile eşzamanlı olarak kullanılmıştır. Jin ve ark. tarafından yapılmış evre II-III rektal kanserli 21 olguyu içeren seride oksaliplatin'in kapesitabin (1300 mg/m<sup>2</sup>/gün sabit dozda) ile kombinasyonunda tolere edilen maksimum dozunun (MTD) 80 mg/m<sup>2</sup>/hafta olduğu, doz-sınırlayıcı toksisite (DST) olan G3-4 diyare ve lökopeninin de %50 oranında (bu dozun uygulandığı altı olgunun birinde G4 lökopeni, ikisinde G3 diyare) görüldüğü bildirilmiştir (61).

Bu çalışmaları temel alarak bizde lokal ileri evre kolorektal kanser tanısıyla oksaliplatin-kapesitabin ile eşzamanlı radyoterapi uygulanan hastalarımızda toksisite ve etkinlik değerlendirmesi yaparak sonuçları literatürle karşılaştırmak istedik.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Kasım 2004-Aralık 2007 tarihleri arasında evre II-IV rektum adenokanseri tanısı ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi (UÜTF) Muammer Ağım (MA) Radyoterapi Merkezi'nde oksaliplatin-kapesitabin ile eşzamanlı kemoradyoterapi uygulanan olgular retrospektif olarak değerlendirildi.

Tedavi dosyalarına ulaşılarak yapılan çalışmaya; histopatolojik olarak rektum adenokanseri tanısı alan, evrelendirme tetkiklerinde uzak metastaz saptanmayan (rezektabl karaciğer metastazı hariç), 18 yaşından büyük, Karnofski Performans Skalası  $\geq 80$  olan, karaciğer ve böbrek fonksiyonları ve hematolojik parametreleri uygun (serum bilirubin  $\leq 1.5$ mg/dL, transaminazlar normal değerinin 2.5 katından az, serum kreatinin  $\leq 1.5$ mg/dL, nötrofil  $>1500/\text{mm}^3$ , trombosit  $\geq 100000/\text{mm}^3$ , hemoglobin  $>10$ g/dL), derinin malign melanom dışı kanseri ve serviksin in situ kanseri dışında ikinci primer kanser tanısı almayan olgular dahil edildi. Retrospektif çalışma için Uludağ Üniversitesi etik kurulundan 2008-6/35 sayı ve 18.03.2008 tarihli toplantıda onay alındı.

Tüm olgulara sistemik fizik muayene ve dijital rektal muayene, fleksible endoskopi, akciğer grafisi, spiral abdominopelvik BT, tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için kan biyokimya çalışmaları yapılmıştır. Hastaların evrelendirilmesinde AJCC-TNM sisteminin 2002 revizyonu kullanılmıştır (12) (Tablo - 1).

Çalışmaya yukarıda belirtilen kriterlere uyan ve oksaliplatin+kapesitabin+RT uygulanan sekizi kadın, 16'sı erkek olmak üzere toplam 24 olgu alındı. Ortanca yaş 59 (sınırlar: 36-78) idi. Demografik, klinik ve histopatolojik özelliklerine göre olguların dağılımı Tablo - 2'de verildi. Olguların 15'ine (%62.5) postoperatif, dördüne (%16.7) preoperatif ve beşine (%20.8) nüks kemoradyoterapisi uygulandı. Postoperatif KRT uygulanan olguların patolojik T (pT) evresine göre dağılımı incelendiğinde, birinde T1 (%6.7), 11'inde T3 (%73.3) ve üçünde T4 (%20); patolojik N (pN) evresine göre ise ikisinde (%13.3) N0, dördünde (%26.7) N1, dokuzunda (%40) N2 hastalık saptandı. Preoperatif

KRT uygulanan olguların klinik T (cT) evresine göre birinde (%25) T3, üçünde (%75) T4 ve klinik N (cN) evresine göre üçünde (%75) N0, birinde (%25) N1 hastalık mevcuttu. Dört olgunun ikisi neoadjuvan KRT sonrası opere edilmiş olup olguların biri pT3N0, diğeri de pT2N0 olarak evrelendirildi. Nüks nedeniyle KRT uygulanan beş olgunun ilk tanıdaki (dış merkezli) patolojik evreleri: iki olgu T3N0, bir olgu T3N1 ve iki olgu T3N2 olarak raporlanmıştı. T3N0 olan olgulara cerrahi sonrası adjuvan KT, T3N1 olan olgu ile T3N2 olan olgulardan birine cerrahi sonrası adjuvan KT+RT uygulanırken; T3N2 olan ikinci olgu adjuvan tedaviyi kabul etmemişti. Bu olgularda ilk tedavi sonrası ortalama yineleme süresi 61 ay (sınırlar: 27-95 ay) olarak bulundu. Nüks sonrası birimize başvuran olguların nüks klinik/patolojik evreleri ise; bir (%20) olgu pT1N0, üç (%60) olgu cT4N0 ve bir (%20) olgu da cT4N2 olarak değerlendirildi. T1N0 olan olguya postoperatif KRT (cerrahi sınır pozitifliği nedeniyle), diğer dört olguya ise küratif dozda KRT verildi. Bu olgulardan sadece birisine eşzamanlı KRT sonrası cerrahi eksizyon yapılmıştır. Kolorektal cerrahide deneyimli uzman hekimlerce opere edilen toplam 22 olgunun 14'üne (%62.5) sfinkter koruyucu cerrahi [yedisine (%30.9) AR, beşine (%22.5) LAR, ikisine (%9.1) VLAR]; sekizine (%37.5) ise APR uygulanmıştır. Yeni saptanan hastalığa yönelik tedavi edilen 19 olguda tümörün anal kanala uzaklığı ortalama 7cm (sınırlar: 0-60cm) olup, nüks sonrası KRT uygulanan beş olguda ise anastomoz hattında veya intrapelvik bölgede yerleşik tümör izlenmiştir. Çıkarılan toplam lenf nodu sayısı ortalama 18 (sınırlar: 0-47), metastatik lenf nodu sayısı ortalama 5 (sınırlar: 1-30) ve metastatik lenf nodlarının ortalama çapı 1.55cm (sınırlar: 0.4-5.5) olarak değerlendirilirken sekiz olguda da ekstrakapsüler yayılım rapor edilmiştir.

Histopatolojik incelemede iki (%9.1) olguda az diferansiye adenokarsinom, onbeş (%68.2) olguda orta derecede diferansiye adenokarsinom saptanmış olup, beş (%22.7) olguda da müsinöz adenokarsinom raporlanmıştır. İki olgunun diferansiyasyon derecesinin değerlendirme sonucu bildirilmemiştir. Olguların dokuzunda (%40.9) perinöral, altısında (%27.3) lenfatik ve dördünde (%18.2) venöz-vasküler invazyon izlenmiştir (Tablo – 2).

**Tablo – 2:** Olguların demografik, klinik ve histopatolojik özellikleri

Özellik	Oran(%)	Özellik	Oran(%)
<b>Yaş</b> 60 yaş ve altı 60 yaş üstü	9(%37.5) 15(%62.5)	<b>Histoloji</b> Az, orta dif.*** adeno****ca. Müsinöz adeno ca.	17(%77.3) 5(%22.7)
<b>Cinsiyet</b> Kadın Erkek	8(%33.3) 16(%66.7)	<b>Çıkarılan total LN*****sayısı</b> ≤10 >10	7(%31.8) 15(%68.2)
<b>Tümörün anal kanala uzaklığı</b> 5 cm ve altı 5 cm üzeri	4(%16.7) 20(%83.3)	<b>Çıkarılan metastatik LN sayısı</b> ≤5 >5	8(%36.4) 7(%31.8)
<b>Tümör boyutu</b> 5cm ve daha küçük 5cm'den büyük	12(%50) 12(%50)	<b>Ekstrakapsüler yayılım</b> Var Yok	8(%36.4) 14(%63.6)
<b>KRT şekli</b> Preoperatif Postoperatif Nüks	4(%16.7) 15(%62.5) 5(%20.8)	<b>Perinöral invazyon</b> Var Yok	9(%40.9) 13(%59.1)
<b>Cerrahi tipi</b> Sfinkter koruyucu olmayan* Sfinkter koruyucu olan**	8(%37.5) 14(%62.5)	<b>Lenfatik invazyon</b> Var Yok	6(%27.3) 16(%72.7)
<b>Postoperatif KRT uygulananlarda pT evresi</b> T1 T3 T4	1(%6.7) 11(%73.3) 3(%20)	<b>Venözvasküler invazyon</b> Var Yok	4(%18.2) 18(%81.8)
<b>Postoperatif KRT uygulananlarda pN evresi</b> N0 N1 N2	2(%13.3) 4(%26.7) 9(%40)	<b>Nüks KRT'si uygulanan olgularda ilk tanıdaki patolojik evre</b> T3N0 T3N1 T3N2	2(%40) 1(%20) 2(%40)
<b>Preoperatif KRT uygulananlarda cT evresi</b> T3 T4	1(%25) 3(%75)	<b>Nüks KRT'si uygulanan olgularda nüks klinik evre</b> T1N0 T4N0 T4N2	1(%20) 3(%60) 1(%20)
<b>Preoperatif KRT uygulananlarda cN evresi</b> N0 N1	3(%75) 1(%25)		

\*Sfinkter koruyucu olmayan (APR), \*\*Sfinkter koruyucu olan (LAR, VLAR, AR),  
\*\*\*dif.:diferansiye, \*\*\*\*ca: kanser, \*\*\*\*\*LN: lenf nodu

Radyoterapi supin pozisyonda dört alan pelvik kutu tekniği (ön-arka ve iki lateral) ve kişisel bloklar kullanılarak uygulanmıştır. Olgular, radyoterapiye barsak toksisitesini azaltmak amacıyla mesanesi dolu olarak alınmıştır. Tedavi planlaması DSS (Multi-Data System International Group) ve XiO V4.40.00.23 (CMS) planlama sistemleri kullanılarak üç boyutlu yapılmıştır. Radyoterapi alanları primer tümör, presakral bölge ve bölgesel lenf nodlarını içerecek şekilde oluşturulmuştur. Tedavide 6-15-25 mV foton enerjisi üreten lineer akseleratör cihazları (Siemens KD2-MD2, Germany) kullanılmıştır. İlk planda ön-arka alanda üst-alt sınırlar L5-S1 arasında (rektosigmoid bölgede lokalize ve/veya N(+)) olgularda üst sınır L4-L5) olup lateral sınırlar kemik pelvisi 1.5-2cm sınırla içerecek şekilde alınmıştır. Yan alanlar, arka sınır sakruma 1-1.5cm sınırla geçecek, ön sınır ise simfizis pubisi kesecek biçimde oluşturulmuştur. Ancak rektosigmoid bölgede yerleşik tümörlerde ön sınır tümör yatağına 3cm sınırla geçecek şekilde düzenlenmiştir. Boost dozu ise primer tümörü ve tümör yatağını 2-3cm sınırla içeren ön-arka veya oblik alanlarla verilmiştir. Radyoterapi 1.8 Gy'lik fraksiyonlar (fx) ile haftada beş gün ve 45 Gy uygulandıktan sonra, 9-14.4 Gy boost dozu verilerek toplam 54-59.4 Gy'e ulaşılmıştır. Preoperatif ve postoperatif kemoradyoterapi uygulanan olgularda 54 Gy'e, rezidü/nüks veya unrezektabl tümör nedeniyle KRT uygulanan olgularda 59.4 Gy'e çıkılmıştır. Toplam RT dozunun ortanca değeri 54 Gy (sınırlar: 43.2-59.4 Gy) olarak saptanmıştır.

Eşzamanlı kemoterapide uygulanan oral kapesitabin 1650 mg/m<sup>2</sup>/gün (bu doz ikiye bölünerek sabah-akşam, RT süresince hafta içi beş gün) olarak verilmiştir. Tüm olgulara el-ayak sendromundan kaçınmak için tedavi boyunca profilaktik oral B vitamin kompleksi preparatları kullanmaları ve D-pentanol içeren pomadları el ve ayaklarına sürmeleri önerilmiştir. Oksaliplatin ise 75 mg/m<sup>2</sup>/hafta, radyoterapiden 3 saat önce-1 saatlik iv infüzyon ile, her pazartesi uygulanmıştır (Şekil - 2). Profilaktik G-CSF uygulaması yapılmamış, ancak oksaliplatin öncesi IV ondansetron ve IV deksametazon kullanılarak premedikasyon yapılmıştır. Olgulara radyoterapi ile eşzamanlı ortanca 6 kür

(sınırlar: 2-8) oksaliplatin verilmiştir. Hiçbir uygulamada doz redüksiyonuna gidilmemiş, ancak iki olgunun (%8.3) grad 3 (G) lökopeni; bir olgunun (%4.2) G3 trombositopeni, beş olgunun (%20.8) G3 diyare nedeniyle o haftadaki tedavileri ertelenmiştir. Bu olgular haricinde başlangıçta mesaneye invaze olan tümörün fistülize olması sonucu persistan bakteriyel sistit gelişen bir olgu ve insülin kullanımı ile kontrol altında olan tip II diabetes mellitusu olan bir başka olguda gelişen hiperglisemik non-ketotik diyabetik koma nedeniyle kemoterapilerinin ihmal edildiği ve radyoterapiye ara verildiği izlenmiştir. Toplam tedavi arasının ortalama değeri 13.6 gün (sınırlar: 3-33) olarak saptanmıştır. Sadece bir olgunun tedavisi G3 diyare ve mevcut olan kardiyak problemlerinin sebep olduğu genel durum bozukluğu nedeniyle kemoradyoterapinin 24.fx'inde (43.2 Gy'de) hastanın da isteği üzerine sonlandırılmıştır.

Gün	1	8	15	22	29	36	43
Radyoterapi 1.8 Gy/gün	↑↑↑↑↑	↑↑↑↑↑	↑↑↑↑↑	↑↑↑↑↑	↑↑↑↑↑	↑↑↑↑↑	↑↑↑
Oral kapesitabin 1650 mg/m <sup>2</sup> /gün	↑↑↑↑↑	↑↑↑↑↑	↑↑↑↑↑	↑↑↑↑↑	↑↑↑↑↑	↑↑↑↑↑	↑↑↑
Oksaliplatin 75 mg/m <sup>2</sup> /hafta	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑

### Şekil – 2: Uygulanan kemoradyoterapi şeması

Radyoterapi sırasında tüm olgular haftalık olarak görülmüş ve fizik muayene, tam kan sayımı ve rutin kan biyokimyası ile değerlendirilmiştir. Toksikite değerlendirmesi Dünya Sağlık Örgütü (WHO=World Health Organisation) ve Ulusal Kanser Enstitüsü Yan Etkiler için Genel Terminoloji Kriterleri (NCICTC=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for



Adverse Event) veya Radyasyon Tedavisi Onkoloji Grubunun (RTOG=Radiation Therapy Oncology Group) derecelendirmesi kullanılarak yapılmıştır (62).

İstatistiksel analizde Windows için SPSS-13.0 (Inc. Rainbow Technologie) paket programı kullanıldı. Sağkalıma etkili prognostik faktörleri değerlendirmede tek değişkenli analizde Kaplan-Meier eğrileri üzerinde log-rank testi uygulandı. Anlamlılık sınırı olarak  $p \leq 0.05$  kabul edildi. İki yıllık beklenen yaşam oranlarının hesaplanmasında da Yaşam Süresi Tabloları kullanıldı. Olgu sayısı yetersiz olduğundan çok değişkenli analiz yapılmadı.

Prognostik özellikler kişiye, tümöre ve tedaviye ait faktörler olarak incelendi. Kişisel faktörlerden; cinsiyet ve yaşın, tümörle ilgili faktörlerden; tümörün anal kanala uzaklığı, primer tümörün (p/c) T ve N evresi, histolojisi, postoperatif çıkarılan total lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodu sayısı ile ekstrakapsüler, venöz-vasküler, lenfatik, perinöral invazyon ve müsinöz komponent varlığının; tedaviyle ilgili faktörlerden ise cerrahi tipinin genel ve hastalısız sağkalıma etkileri değerlendirildi.

Genel sağkalım (GSK) tanı tarihinden-son kontrol tarihine veya olguların exitus tarihine kadar olan süre, hastalısız sağkalım (HSK) ise cerrahi tarihinden lokal nüks ya da uzak metastazın geliştiği tarihe kadar geçen süre olarak alındı. Nüks ile gelen ve tedavi edilen olgularda ise HSK için 2.cerrahi ve/veya KRT sonrası 2.nükse kadar olan süre değerlendirildi.

## BULGULAR

Ortanca izlem süresi 19 ay (sınırlar: 1-42) olup bu süre içinde iki (başvuru evreleri T3N2 ve T4N0 olan) olguda (%8.3) lokal ve bölgesel yineleme, beş olguda (%20.8) ise mevcut hastalığın progresyonu izlendi. Progrese olan olguların birine cerrahiye kabul etmemesi (ileri yaş ve ciddi kardiyak problemler nedeniyle orta risk grubunda olan ve preoperatif dozda KRT uygulanan olgu), üçüne nüks hastalık ve birine de anterior rezeksiyon sonrası gross rezidü tümör mevcudiyeti nedeniyle eşzamanlı kemoradyoterapi uygulanmıştı. Lokorejyonel yinelemeler 12. ve 19. ayda saptanmış olup, biri mesanede diğeri ise presakral bölgede iliak lenf nodu grubunda gözlemlendi. Uzak metastaz değerlendirmesinde üç olguda akciğer, bir olguda karaciğer+akciğer, bir olguda karaciğer+sürrenal gland, bir olguda akciğer+torakolomber vertebralar ve bir olguda da lomber 2. vertebra hizasındaki omentumdan başlamak üzere tüm omentuma yayılan ve omental kek görünümüne yol açan metastazlar izlendi. Bu yedi olgunun (%29.2) ikisinde metastaz ve lokorejyonel yinelemelerin birlikte olduğu görüldü. Metastazların gelişme süresi ortanca 12 ay (sınırlar: 0-25.5) idi. İzlem süresi içinde beş olgu kansere-bağlı metabolik yetmezlik, bir olgu ise kemoradyoterapi sonrası 5.haftada intrakranyal kanama (tedaviye bağlı kanama diyatezi bulgusu olmaksızın) nedeniyle kaybedildi. Yaşam Süresi Tabloları kullanılarak yapılan değerlendirmede iki yıllık GSK oranı %90 olarak saptanırken, tedavi sonrası rezidü hastalığı olmayan 16 olgu üzerinden yapılan HSK değerlendirmesinde iki yıllık oran %79 olarak bulundu (Şekil - 3 ve Şekil - 4).

Preoperatif KRT uygulanan dört olgunun ikisinde %75 patolojik evre gerilemesi saptandı. Diğer iki olgunun biri opere edilemeden intrakranyal kanama nedeniyle exitus olurken, bir olgunun da orta derece riskli yandaş kardiyak problemler ve ileri yaş nedeniyle cerrahiye kabul etmediği gözlemlendi (PET-BT'de %75 tümör yanıtı mevcuttu). Ayrıca nüks nedeniyle küratif dozda KRT verilen ve PET-BT ile değerlendirilen dört olgunun birinde de %75 radyolojik yanıt, üç olguda ise stabil hastalık izlendi.

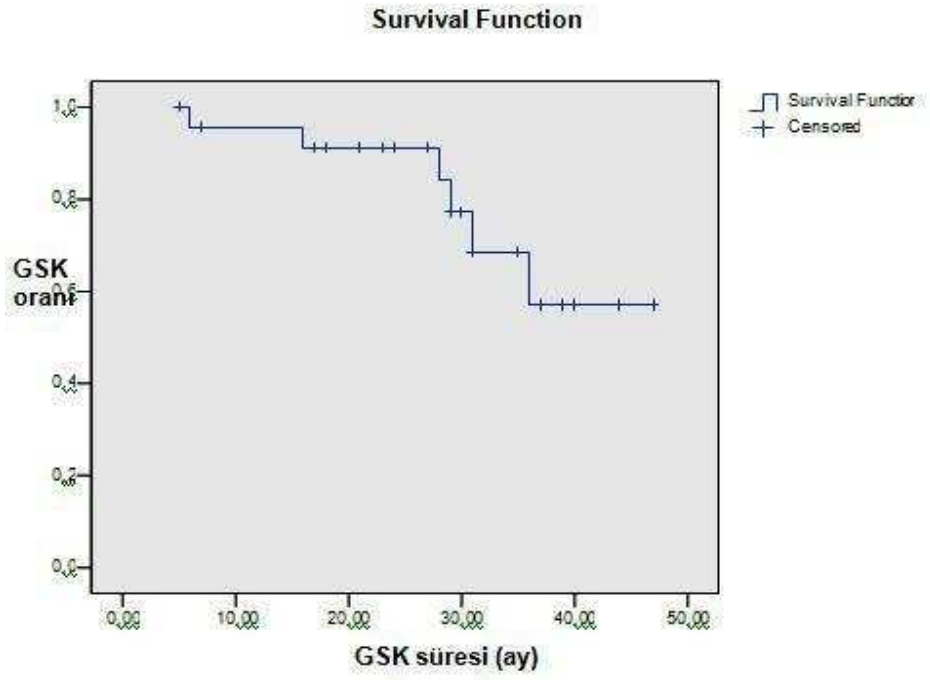
Kaplan-Meier yöntemi log-rank testi kullanılarak genel ve hastalısız sağkalım üzerine etkili olabilecek prognostik faktörler de incelendi. Ancak gerek hasta gruplarının dağılımındaki inhomojenite, gerekse hasta sayısı yetersizliği nedeniyle, yapılan analizde  $p > 0.05$  bulunarak istatistiksel olarak anlamlı bir değere ulaşılmadı.

Tedavi boyunca gelişen akut toksisite ve tedavi sonrası görülen uzun dönem komplikasyonlar incelendiğinde üç (%12.5) olguda yüksek gradlı hematolojik toksisite [ikisinde (%8.3) G3 lökopeni, birinde (%4.2) G3 trombopeni] geliştiği görüldü. Gastrointestinal yan etkiler ayrıntılı incelendiğinde ise daha çok G1-2 olmak üzere diyare ve proktit geliştiği [sekiz (%33.3) olguda G2 proktit, 11 (%45.9) olguda G1-2 diyare, beş (%20.8) olguda G3 diyare] saptandı. Bir olguda (%4.2) da G3 vaginitis'e bağlı şikayetlerin kaydedildiği gözlemlendi. Bunların dışında beş (%20.8) olguda non-semptomatik hiperglisemi, on olguda (%41.7) kısa süreli ve geri dönüşümlü G1-2 periferik nöropati meydana geldiği kaydedildi. Tedaviye bağlı gelişen akut toksisiteler Tablo - 3'te verildi.

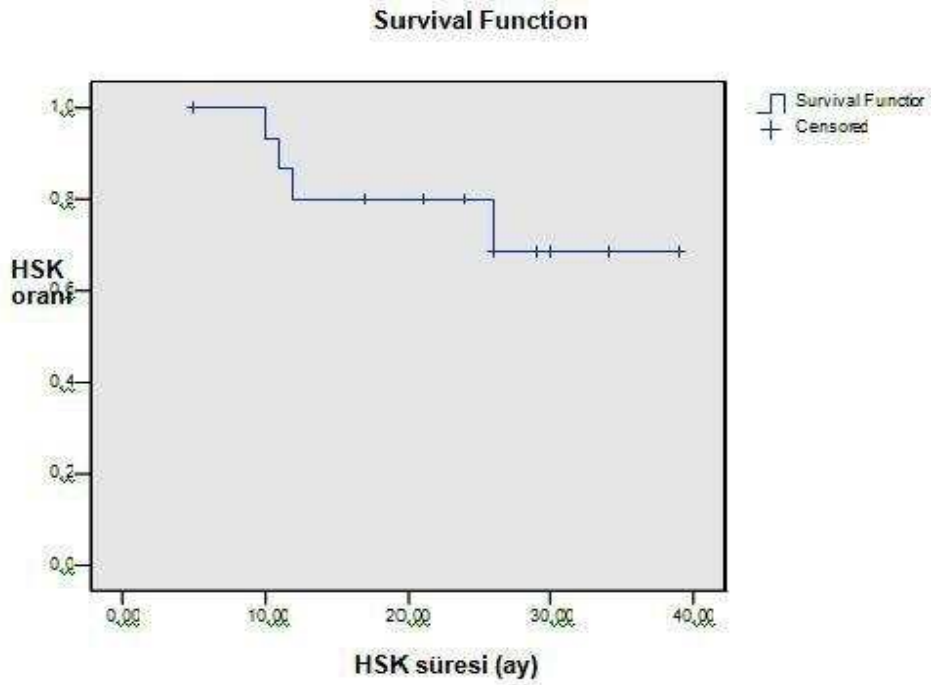
**Tablo – 3:** Kemoradyoterapiye bağlı akut toksisiteler

Akut Toksikite tipi	N (%)
<b>I- Hematolojik:</b>	
-anemi-grad 1/2	8/2 (33.3/8.3)
grad 3/4	--
-lokopeni-grad 1/2	9/7 (37.5/29.2)
grad 3/4	2/0 (8.3/0)
-trombositopeni-grad 1/2	11/0 (45.8/0)
grad 3/4	1/0 (4.2/0)
<b>II- Biyokimyasal:</b>	
-non-semptomatik hiperglisemi	5 (20.8)

III- Gastrointestinal sistem (GİS):	
a) Üst GİS	
-iştahsızlık, bulantı-kusma-grad 1/2 grad 3/4	3/6 (12.5/25.0) --
b) Alt GİS	
-diyare-grad 1/2 grad 3/4	1/10 (4.2/41.7) 5/0 (20.8/0)
-proktit-grad 1/2 grad 3/4	0/8 (0/33.3) --
IV- Genitoüriner sistem:	
-vajinit-grad 1/2 grad 3/4	0/1 (0/4.2) 1/0 (4.2/0)
-sistit-grad 1/2 grad 3/4	0/2 (0/8.3) --
V- Nörolojik:	
-Periferik nöropati-grad 1/2 grad 3/4	2/8 (8.3/33.3) --
VI- Dermatolojik:	
-Eritem (skrotal, pubik ve/veya perianal) ve ıslak deskuamasyon-grad 1/2 grad 3/4	9/5 (37.5/20.8) --



**Şekil – 3:** Kaplan-Meier Genel Sağkalım Eğrisi



**Şekil – 4:** Kaplan-Meier Hastaliksız Sağkalım Eğrisi

## TARTIŞMA

Rektum kanseri Batı Dünyasında görülen en yaygın kanserlerden biridir ve primer tedavisi cerrahidir. Ancak lokal ileri evre rektum adenokanserlerinde (T3-4 ve/veya N+) küratif cerrahi sonrası lokorejyonel başarısızlık oranı %11-70 arasında değişmektedir ve bu yinelemelerin %80'i ilk iki yılda ortaya çıkmaktadır (11, 17, 18). Son iki dekattır cerrahide uygulanan TME ile lokorejyonel yineleme oranları azalmasına rağmen hala yüksektir (18). Küratif cerrahi sonrası lokal yineleme oranlarının yüksekliği adjuvan tedavilerin gerekliliğini ortaya koymaktadır (19, 20, 21). NIH Konsensusu Geliştirme Konferansı'nın (1990) kararları doğrultusunda postoperatif kemoradyoterapi standart tedavi olarak önerilmektedir (28). İki büyük randomize prospektif klinik çalışma ile, GITSG ve NCCTG çalışmaları, adjuvan uygulamada kemoradyoterapinin tek başına kemoterapi veya radyoterapiden üstün olduğu gösterilmiştir (20, 21).

Eşzamanlı kemoradyoterapi uygulamasında radyoduyarlılaştırıcı etkisi de bilinen 5-FU rektum kanserinin adjuvan ve neoadjuvan tedavisinde kullanılan standart kemoterapi ilacı olup özellikle sürekli infüzyon biçiminde kombine edilirse uzak metastaz oranında azalma, progresyonsuz sağkalım ve tüm sağkalımda üstünlük sağladığı gösterilmektedir (31, 32). 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 bağlı selülit, tromboz ve sepsis gibi ciddi komplikasyon riski taşımaktadır. Kateterizasyon dışında IV bolus uygulamasında bile 5-FU alan olgularda tedaviye bağlı yan etkilerden dolayı hospitalizasyon süresinin ve doktor ziyaret sayısının, oral tedavi uygulanan olgulara göre, daha fazla olduğu rapor edilmektedir (40). Daha önce Payne'nin de bildirdiği gibi hastaneye gelmekten bıkmış hastalarda, oral olarak evde uygulanabilen kemoterapi ilaçlarının kullanımı hastaların psikososyal

morbiditesini azaltmakta ve hasta ve hekim tarafından daha çok tercih edilmektedir (35).

Oral yolla alınabilen ilaçlardan biri olan kapesitabin bir ön ilaçtır ve tirozin fosforilaz enzimi tarafından aktif hale getirilmektedir (36). Kapesitabinin, faz I-II çalışmalarda neoadjuvan ve adjuvan uygulamada, RT ile eş zamanlı olarak 800-825 mg/m<sup>2</sup>/gün x2 (sabah-akşam, iki doz halinde) kullanıldığında iyi tolere edildiği ve etkin olduğu bildirilmektedir (40, 44, 45). Preoperatif kemoradyoterapi uygulaması, iki çalışmada, 5-FU sürekli infüzyonu ile retrospektif ve non-randomize olarak karşılaştırılmıştır. Yerushalmi ve ark. (63) 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'ye karşın %77; p= 0.009). Yan etkiler incelendiğinde, G3 GİS yan etkileri açısından iki grupta gözlenen toksisitenin benzer olduğu, fakat 5-FU kolunda bir hastada rektovajinal fistül, %4 hastada G3 hematolojik toksisite ve %6 hastada port katetere bağlı komplikasyonlar bildirilirken, kapesitabin kolunda yalnızca bir hastada G3 el-ayak sendromu ve bir hastada da miyokardiyal infarkt rapor edilmiştir. Diğer bir çalışma Das ve ark. (64) tarafından yapılmış olup preoperatif kemoradyoterapi uygulanan olgularda toksisite ve cevap değerlendirmesi dışında lokorejyonel yineleme ve sağkalım analizini de içermektedir. Toksisite değerlendirildiğinde el-ayak sendromunun, hepsi G1-2 olmakla birlikte, kapesitabin kolunda fazla görüldüğü bildirilmiştir (%22'ye karşın %3; p< 0.01). Pelvik RT ile eş zamanlı kullanımda en sık sorun olan diyare 5-FU kolunda %70, kapesitabin grubunda %51 olarak saptanmıştır. İki grup arasında patolojik tam cevap, sfinkter fonksiyonlarını koruma ve sağkalım analizlerinde lokal kontrol, uzak metastaz ve tüm sağkalımda farklılık olmadığı gösterilmiştir (sırasıyla p= 0.15, p= 0.86, p= 0.12). Bu sonuçlarla lokal ileri evre kolorektal kanserin preoperatif kemoradyoterapi uygulamasında kapesitabin kullanımı, 5-FU/LV ile eşit etkinlik ve hasta açısından kullanım kolaylığı nedeniyle avantajlı görünmektedir.

Oksaliptatinin ise 5-fluorouracil/leucovorin (5-FU/LV) ile kombine kullanımı lokal ileri evre ve metastatik kolorektal kanserin tedavisinde tek başına 5-FU/LV kullanımına göre çok daha etkin bulunmuştur. Kolorektal kanserin tedavisi ile ilgili yapılan üç randomize çalışmada oksaliptatinin 5-FU/LV'ye eklenmesinin hem tümörde cevap oranlarının artmasını, hem de progresyonsuz geçen sürenin uzamasını sağladığı rapor edilmiştir (53-55).

Kolorektal kanserde kapesitabinin 5-FU'nun yerine kullanılabilecek etkinliği yüksek ve daha tolerabl bir ajan olduğu saptanınca (40, 41, 56) kapesitabin-oksalipatin (CAPOX) kombinasyonunun etkinlik ve güvenilirliğini ortaya koyma çabaları başlamıştır (57). CAPOX, RT ile eşzamanlı neoadjuvan olarak kullanıldığında, faz I-II çalışmalarda, olguların yaklaşık %20'sinde tümörde tam cevap elde edildiği bildirilmiştir (51, 52, 59, 60, 65).

Avrupa ve Amerika'da yapılan, benzer neoadjuvan kemoradyoterapi şeması kullanan CAPOX-RT çalışmaları karşılaştırıldığında, Fakih ve ark.nın (60) yaptığı çalışmada daha düşük kemoterapi dozlarına rağmen (kapesitabin 725 mg/m<sup>2</sup>/gün x2 ve oksaliptatin 50 mg/m<sup>2</sup>/hafta) oldukça yüksek oranda tam cevap oranları, %24'e %19.4 (66), %14 (58) ve %13 (67) olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da, Alonso, Rutten ve Machiels'in çalışmalarında olduğu gibi, kapesitabin 825 mg/m<sup>2</sup>/gün x2 dozunda, hafta içi 5 gün kullanılırken, oksaliptatin daha yüksek dozda (50 mg/m<sup>2</sup>/hafta'ya karşılık 75 mg/m<sup>2</sup>/hafta) ve her haftanın 1.günü uygulanmıştır. Buna rağmen çalışmamızda en sık görülen hematolojik dışı toksisite olan G3 diyare, düşük dozlarda KRT uygulayan Fakih ve ark.larının sonuçlarıyla benzer bulunmuştur (%20'ye karşın %20.8). Rutten'in (67) saptadığı G3 diyare oranı %12 iken, Alonso ve Machiels (58, 66) çalışmalarında bu oranın %25-30'lara ulaştığını bildirmişlerdir. Bahsedilen bu Avrupa ve Amerika kaynaklı çalışmalarda G3 toksisite oranı yüksek olmasına rağmen, elde edilen cevap oranları da dikkate alınarak, tedavi şeması lokal ileri evre kolorektal kanserde etkin ve tolerabl olarak değerlendirilmiştir.

Bu çalışmalardaki uygulama şekline farklı olarak birkaç çalışmada eşzamanlı kemoradyoterapinin ilk iki ve son iki haftasında uygulanmış ve daha



az toksisite ile tedaviye daha yüksek uyum sağlanması amaçlanmıştır. Bu uygulamalara örnek olarak Rödel ve ark.nın (51) yaptığı çalışmada kullanılan kapesitabin 1650 mg/m<sup>2</sup>/gün ve oksaliplatin 50 mg/m<sup>2</sup>/hafta'dan verilirken; Hospers ve ark.ları (68) kapesitabini 1000 mg/m<sup>2</sup>/gün ve oksaliplatinini 85 mg/m<sup>2</sup>/hafta olarak uygulamışlardır. Saptanan ana toksisite G3 diyare olmakla birlikte iki çalışma arasında oldukça önemli fark mevcuttur (%6.2'ye karşın %18). Ayrıca yapılan patolojik tam cevap değerlendirmesinde, Rödel'in çalışmasında %19 oranında, diğer çalışmalardakine daha yakın oranda, tam cevap elde edilirken; Hospers'in ulaştığı tam cevap oranı %9.5 olmuştur (51, 68). Tam cevap oranının düşüklüğüne rağmen, kabul edilebilir akut toksisite profili ve yüksek (%81) R0 rezeksiyon oranlarına sahip olması nedeniyle CAPOX-RT'nin lokal ileri evre kolorektal kanserde uygulanabilir olduğu kanısına varılmıştır (68).

Glynn-Jones ve Sebag-Montefiore'nin (59) çalışmasında ise primer unrezekektabl lokal ileri evre rektum kanserli olgularda kapesitabinin maksimum tolerans dozu belirlendikten sonra (650 mg/m<sup>2</sup>/gün x2 -RT boyunca haftada yedi gün) 1. ve 29.günlerde oksaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> uygulanmıştır. Olguların %18'inde patolojik tam cevap elde edildiği, tedaviyle ilişkili ciddi yan etkilerin %10.3 olguda G3-4 diyare ve %2.3 olguda G3-4 letarji olarak izlendiği raporlanmıştır.

Bir başka neoadjuvan yaklaşımı Koeberle ve ark.nın yaptığı çalışmada (69) görmekteyiz: Bir kür CAPOX (1-14.günlerde uygulanan 1000 mg/m<sup>2</sup>/gün kapesitabin ve 130 mg/m<sup>2</sup> oksaliplatin, 1.gün)'tan sonra RT ile eşzamanlı kapesitabin 1650 mg/m<sup>2</sup>/gün (22-35. ve 43-56. günlerde) ve oksaliplatin 50 mg/m<sup>2</sup> (22, 29, 43 ve 50.günlerde) uygulanmıştır. En sık izlenen G3-4 komplikasyonlar %20 diyare ve %43 lokopeni olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada da, toksisite çakışmasını azaltmak ve tolerabiliteyi arttırmak için, Rödel ve Hospers'in çalışmalarında olduğu gibi eşzamanlı kemoterapi radyoterapinin ilk iki ve son iki haftasında kesintisiz uygulanmış, ancak muhtemelen KRT öncesi uygulanan yüksek doz CAPOX nedeniyle biraz daha yüksek oranlarda (özellikle hematolojik toksisite açısından) ciddi yan etkilerle karşılaşmıştır (51, 68, 69).

Patolojik tam cevap oranı ise %23 olup Fakih'in çalışmasındaki gibi oldukça yüksek saptanmıştır (60, 69).

Preoperatif kemoradyoterapi ile daha az toksisite, artmış lokal kontrol ve daha yüksek oranda sfinkter korunması sağlansa da birçok ülkede 5-FU bazlı postoperatif KRT rejimleri hala uygulanmaktadır. Çeşitli merkezlerde faz I-II neoadjuvan CAPOX-RT çalışmaları yapıldığı halde postoperatif kullanımına dair yayınlar oldukça nadirdir. Jin ve ark.nın (61) yaptığı faz I adjuvan çalışmada evre II-III rektal kanserli 21 olguya RT ile eşzamanlı kapesitabin-oksaliplatin kemoterapisi uygulanarak maksimum tolerans dozu (MTD) ve doz-sınırlayıcı toksisite (DST) değerlendirilmiştir. Beş haftalık kemoradyoterapi şemasında kapesitabin, tedavinin ilk iki ve son iki haftasında sabit dozda (1300 mg/m<sup>2</sup>/gün) uygulanırken oksaliplatin için 40 mg/m<sup>2</sup>/hafta'dan başlayarak 80 mg/m<sup>2</sup>/hafta'ya kadar doz titrasyonu yapılmıştır. Oksaliplatinin 50-70 mg/m<sup>2</sup>/hafta dozunda DST'nin hiç izlenmediği raporlanmıştır. 80 mg/m<sup>2</sup>/hafta dozunda ise 1/6 olguda G3 lokopeni ve 2/6 olguda G3 diyare geliştiği gözlenmiştir. Oksaliplatinin maksimum tolerans dozu 80 mg/m<sup>2</sup>/hafta olarak bildirilmiştir.

Çalışmamızda Jin ve ark.nın (61) çalışmasında olduğu gibi olgularımızın çoğu (n= 15) postoperatif kemoradyoterapi ile tedavi edildiği için cevap değerlendirmesi yapılamamakla birlikte radyolojik olarak PET-BT ile değerlendirilebilen diğer 10 olgunun beşinde %75'ten fazla yanıt elde edilmiş, beşinde ise stabil hastalık saptanmıştır. Machiels, Alonso ve Rutten'in çalışmalarıyla benzer olan tedavi şemamıza göre kapesitabin oksaliplatin ile birlikte uygulandığında doz azaltılmasına gidilmemiş ve daha önce yaptığımız çalışmada da (70) bildirdiğimiz gibi oral kapesitabin 825 mg/m<sup>2</sup>/gün x2 dozunda verilmiştir (58, 66, 67). Oksaliplatin ise Jin ve Hospers'in çalışmalarında bildirilen doza yakın dozda (75 mg/m<sup>2</sup>/hafta) kullanılmıştır (61, 68). Ancak bu çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızdaki tedavi şemasına göre kemoterapi RT süresince aralıksız (oksaliplatin her hafta pazartesi günü ve kapesitabin sabah-akşam ikiye bölünmüş dozlarda hafta içi beş gün, 6-8 hafta süreyle) verilmiştir. Çalışmamızın postoperatif kemoradyoterapinin uygulandığı

Jin'in çalışmasından diğer bir farkı retrospektif olmasına rağmen sağkalım analizi de yapılabilmiş olmasıdır (61). Ortanca 19 aylık izlem süresince iki olguda lokal yineleme gelişmiş, iki-yıllık GSK %90 ve HSK %79 olarak saptanmıştır. Ancak hem Jin'in hemde bizim çalışmamızdaki hasta sayısı oldukça az olup, eşzamanlı CAPOX-RT'nin etkinliğini değerlendirmede daha geniş serilere ve uzun dönem sonuçlara ihtiyaç olduğu kanısına ulaşılmıştır.

Çalışmamız sırasında saptadığımız ciddi toksisiteler beş (%20.8) olguda G3 diyare, üç (%12.5) olguda G3 hematolojik toksisite ve bir (%4.2) olguda G3 vajinit olup, yukarıda bahsedilen preoperatif ve postoperatif kemoradyoterapi çalışmalarında görülenlerle benzer bulunmuştur. Ancak kemoradyoterapinin 3.haftası itibariyle ortaya çıkan bu akut yan etkiler nedeniyle 15 hastanın kemoterapi kürleri ihmal edilmek (bunlarda uygulanabilen ortalama 4 kür) durumunda kalınmıştır. Bu nedenle çakışan toksisiteden kaçınmak için, diğer çalışmalarda da uygulandığı gibi, radyoterapinin 3.haftasında eşzamanlı kemoterapiye ara verilmesinin daha uygun olacağı düşünülmüştür (51, 61, 68, 69). İleride yapılacak prospektif bir çalışmada bu durum göz önünde bulundurularak tedavi şemasının 3.haftasında kemoterapiye ara verilerek sadece radyoterapiye devam etmenin daha az toksik yan etkilerle daha iyi tolere edilebilir bir tedaviye olanak sağlayacağı kanısına varılmıştır.

## **Sonuçlar**

1- Üç (%12.5) olguda G3 hematolojik toksisite ve altı (%25) olguda da G3 hematolojik olmayan toksisitenin gözlenmesi;

2- Ciddi toksisite (G3 diyare) nedeniyle sadece bir olgunun tedaviyi tamamlamadan bırakması (KRT'nin beşinci haftasında); ve

3- Sadece iki (%8.3) olguda (biri preoperatif ve diğeri de postoperatif KRT alan olgular) lokorejyonel başarısızlık izlenmesi nedeniyle lokal ileri evre kolorektal kanserin eşzamanlı kemoradyoterapisinde oksaliplatin-kapesitabin kombinasyonu etkin ve tolere edilebilir olarak değerlendirilmiştir. Ancak daha

fazla hasta sayısı ve yeterli izlem süresi içeren prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin.* 2007; 57: 43-66.
2. Burkitt DP. Epidemiology of cancer of the colon and rectum. *Cancer.* 1971; 28: 3-13.
3. Cancer incidence, mortality and prevalence, by sex and cancer site, for all the countries of the world (GLOBOCAN 2002). <http://www-dep.iarc.fr/>.
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 United States: 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, Bosman FT, Volovics L. A multivariate analysis of pathologic prognostic 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. In: Perez CA, Brady LW (eds) *Principles and Practice of Radiation Oncology*, 3rd Edition. Lippincott-Raven 1998; 54: 1489-1510.
8. Crile G Jr, Turnbull RB Jr: The role of electrocoagulation in the treatment of carcinoma of the rectum. *Surg Gynecol Obstet.* 1972; 135: 391-396.
9. Mohiuddin M, Czito BG, Willett CG. Colon and Rectum. In: Perez CA, Brady LW, Halperin EC (eds) *Principles and Practice of Radiation Oncology*, 5th Edition, Lippincott-Williams and Wilkins 2007; 58: 1367-1383.
10. Macdonald JS, Axelrod RS. Adjuvant therapy of colon and rectal cancer. In: Ahlgren JD, Macdonald JS (eds) *Gastrointestinal Oncology*. JB Lippincott Comp. 1992; 383-395.
11. Rich T, Gunderson LL, Lew R, et al. Patterns of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery. *Cancer.* 1983; 52: 1317-1329.
12. Grene F, Page D, Fleming I, Fritz A. Colon and rectum. In: American Joint Committee on Cancer: *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th Edition. New York, Springer-Verlag 2002; 113-124.
13. Keighley MRB and William NS: *Surgery of the anus, rectum and colon*. 1st Edition. W. B. Saunders Comp. Ltd, London 1993; 609-638.

14. Quirke P, Durdey P, Dixon MF, Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumor spread and surgical excision. *Lancet*. 1986; 996-999.
15. Heald RJ. A new approach to rectal cancer. *Br J Hosp Med*. 1979; 22: 277-281.
16. Guillem JG, Paty PB, Cohen AM. Surgical treatment of colorectal cancer. *CA Cancer J Clin*. 1997; 47: 113-128.
17. Willett CG, Tepper JE, Cohen AM, et al. Failure patterns following curative resection of colonic carcinoma. *Ann Surg*. 1984; 200: 685-690.
18. Kapiteijin E, van de Velde CJ. European trials with total mesorectal excision. *Semin Surg Oncol*. 2000; 19: 350-357.
19. Balch GC, De Meo A, Guillem JG. Modern management of rectal cancer: a 2006 update. *World J Gastroenterol*. 2006; 12: 3186-3195.
20. Gastrointestinal Tumor Study Group: Prolongation of the disease free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med*. 1985; 312: 1465-1472.
21. 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.
22. Colorectal Cancer Collaborative Group: Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8 507 patients from 22 randomised trials. *Lancet*. 2001; 358: 1291-1304.
23. Fleshman JW, Myerson RJ. Adjuvant radiotherapy for adenocarcinoma of the rectum. *Surgical Clinics of North America*. 1997; 77: 15-25.
24. Willett CG, Tepper JE, Kaufman DS, et al. Adjuvant postoperative radiation therapy for rectal adenocarcinoma. *Am J Clin Oncol*. 1992; 15: 371-375.
25. Cummings BJ. Adjuvant radiation therapy for colorectal cancer. *Cancer*. 1992; 70: 1372-1383.
26. Wiltshire KL, Ward IG, Swallow C, et al. Preoperative radiation with concurrent chemotherapy for resectable rectal cancer: effect of dose escalation on pathologic complete response, local recurrence-free survival, disease-free survival, and overall survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; 64: 709-716.
27. Fisher B, Wolmark N, Rockette H, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst*. 1988; 80: 21-29.
28. NIH Consensus Development Conference: Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA*. 1990; 264: 1444-1450.

29. 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.
30. Sauer R, Fietkau R, Wittekind C, et al. German Rectal Cancer Group. Adjuvant vs neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer: the German trial CAO/ARO/AIO-94. *Colorectal Dis*. 2003; 5: 406-415.
31. Greenhalgh DA, Parish JH. Effect of 5-FU combination therapy on RNA processing in human colonic carcinoma cells. *Br. J. Cancer*. 1990; 61: 415-419.
32. 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.
33. 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.
34. Grem JL. Systemic treatment options in advanced colorectal cancer: perspectives on combination 5-fluorouracil plus leucovorin. *Semin Oncol*. 1997; 24: 8-18.
35. Payne SA. A study of quality of life in cancer patients receiving palliative chemotherapy. *Soc Sci Med*. 1992; 35: 1505-1509.
36. Miwa M, Ura M, Nishida M, et al. Design of a novel oral fluoropyrimidine capecitabine, which generates 5-Fluorouracil selectively in tumors by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. *Eur J Cancer*. 1998; 34: 1274-1281.
37. Schüller J, Cassidy J, Dumont E, et al. Preferential activation of capecitabine in tumor following oral administration to colorectal cancer patients. *Cancer Chemotherapy Pharmacol*. 2000; 45: 291-297.
38. Sawada N, Ishikawa T, Sekiguchi F, et al. X-ray irradiation induces Thymidine phosphorylase and enhances the efficacy of capecitabine (Xeloda) in human cancer xenografts. *Clin Cancer Res*. 1999; 5: 2948-2953.
39. 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.
40. 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.

41. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, et al. Oral capecitabine compared with intravenous 5-fluorouracil plus leucovorin (Mayo Clinic regimen) in patients with metastatic colorectal cancer: Results of a large phase III study. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 4097-4106.
42. 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.
43. Reese T, Taner J, Frings S, Dunst J. Capecitabine combined with simultaneous radiotherapy in rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 48: 120-121.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. Goldberg R, Sargent D, Morton R, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 23-30.
48. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med.* 2004; 350: 2343-2351.
49. Gerard J, Shapet O, Nemoz C, et al. Preoperative concurrent chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer with high-dose radiation and oxaliplatin-containing regimen: Lyon R0-04 phase II trial. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 1119-1124.
50. Sebag-Montefiore D, Glynne-Jones R, Falk S, et al. A phase I/II study of oxaliplatin when added to 5-fluorouracil and leucovorin and pelvic radiation in locally advanced rectal cancer: a Colorectal Clinical Oncology Group (CCOG) study. *Br J Cancer.* 2005; 93: 993-998.
51. Rödel C, Grabenbauer GG, Papadopoulos T, Hohenberger W, Schmoll H-J, Sauer R. Phase I/II trial of capecitabine, oxaliplatin, and radiation for rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 3098-3104.
52. Cvitcovic E, Bekradda M. Oxaliplatin: a new therapeutic option in colorectal cancer. *Semin Oncol.* 1999; 26: 647-662.



53. De Gramont A, Figier M, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2000; 18: 2938-2947.
54. Giaccetti S, Perpoint B, Zidani R, et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2000; 18: 136-147.
55. Grothey A, Deschler B, Kroening H, et al. Phase III study of bolus 5-fluorouracil (5-FU/folinic acid (FA) (Mayo) vs weekly high-dose 24h 5-FU infusion/FA+ oxaliplatin (OXA) (FUFOX) in advanced colorectal cancer (ACRC). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2002; 21: 129a (abstr 512).
56. Van Cutsem E, 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: 1190-1197.
57. Cassidy J, Tabernero J, Twelves C, et al. XELOX (Capecitabine plus oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2004; 22: 2084-2091.
58. Machiels J-P, Duck L, Honhon B, et al. Phase II study of preoperative oxaliplatin, capecitabine and external beam radiotherapy in patients with rectal cancer: the RadiOxCape Study. *Ann of Oncol*. 2005; 16: 1898-1905.
59. Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, Samuel L, Falk S, Maughan T, McDonald A. Socrates phase II study results: capecitabine (CAP) combined with oxaliplatin (OX) and preoperative radiation (RT) in patients (pts) with locally advanced rectal cancer (LARC), *Proceedings of 2005 ASCO Annual Meeting, J Clin Oncol*. 2005; 23: S16 (abstr 3527).
60. Fakhri MG, Bullard-Dunn K, Yang GY, et al. Phase II study of weekly intravenous oxaliplatin combined with oral daily capecitabine and radiotherapy with biologic correlates in neoadjuvant treatment of rectal adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 72: 650-657.
61. Jin J, Li YX, Wang WH, et al. Phase I study of oxaliplatin in combination with capecitabine and radiotherapy as adjuvant treatment for stage II and III rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 72: 671-677.
62. National Cancer Institute Common Terminology Criteria v3.0 (CTCAE), 2006. (<http://ctep.cancer.gov>).
63. 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.

64. 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.
65. Glyne-Jones R, Sebag-Montefiore D, Maughan TS, Falk SJ, McDonald AC. A phase I dose escalation study of continuous oral capecitabine in combination with oxaliplatin and pelvic radiation (XELOX-RT) in patients with locally advanced rectal cancer. *Ann of Oncol.* 2006; 17: 50-56.
66. Alonso V, Lambea J, Salud A, et al. Preoperative chemoradiotherapy with capecitabine and oxaliplatin in locally advanced rectal carcinoma: a phase II trial. *Proceedings of 2007 ASCO Annual Meeting, Part I. J Clin Oncol.* 2007; 25: S18 (abstr 4044).
67. Rutten H, Sebag-Montefiore D, Glyne-Jones R, et al. Capecitabine, oxaliplatin, radiotherapy, and excision (CORE) in patients with MRI-defined locally advanced rectal adenocarcinoma: results of an international multicenter phase II study. *Proceedings of 2006 ASCO Annual Meeting, Part I. J Clin Oncol.* 2006; 24: S18 (abstr 3528).
68. Hospers GA, Punt CJA, Tessaar ME, et al. Preoperative chemoradiotherapy with capecitabine and oxaliplatin in locally advanced rectal cancer. A phase I multicenter study of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14: 2773-2779.
69. Koeberle D, Burkhard R, Von Moos R, et al. Phase II study of capecitabine and oxaliplatin given prior to and concurrently with preoperative pelvic radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer. *Br J Cancer.* 2008; 98: 1204-1209.
70. Kurt M, Ozkan L, Kurt E, et al. Comparison of protracted infusion 5-fluorouracil and capecitabine in adjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Current medical and surgical trends. Hepato-Gastroenterology.* 2008; 55: 1158-1163.

## TEŞEKKÜR

Eğitimim ve tez çalışmam sũresince bilgi ve desteklerini esirgemeyen başta sayın hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Lũtfi Özkan'a, tezin hazırlık aşamasında yakinen ilgilenen Yrd. Doç. Dr. Meral Kurt'a, çalışmalarıyla her zaman bana yardımcı olan Doç. Dr. Sibel Kahraman etintaş'a, Yrd. Doç. Dr. Sũreyya Sarıhan'a, Uzm. Dr. Candan Demiröz'e, değerli asistan arkadaşlarıma, bŐlũmũmũz çalışanlarına, beni her zaman destekleyen aileme, eşime ve hayatta meydana getirdiğim en gũzel, en değerli varlık olan kızım Zeynep Yağmur'a sonsuz teőekkũrlerimi sunuyorum.

## ÖZGEÇMİŞ

1978 yılında Bulgaristan'ın Kırcali şehrinde doğdum, Eğridere kasabası'nda çocukluğumu geçirdim. 1990 yılında Türkiye'ye göç ettikten sonra Bursa'ya yerleştim. İlkokulu Bulgaristan'da, ortaokulu Bursa Hürriyet Lisesi'nde, lise öğrenimimi ise Bursa Çelebi Mehmet Lisesi-Yabancı Dil Ağırlıklı bölümü'nde tamamladım. 1996 yılında İzmir'deki Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimi almaya hak kazandıktan sonra 2002 yılında mezun oldum. Haziran-Aralık 2003 döneminde Kütahya ili, Domaniç- Çarşamba köyü Sağlık Ocağı'nda pratisyen hekim olarak çalıştım. 2003 Eylül dönemi Tıpta Uzmanlık Sınavı'nda başarılı olarak 29.12.2003'te Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak görevime başladım. Halen buradaki işime devam etmekteyim. Evliyim ve bir kız annesiyim.