

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Burcu CANER
Bursa Uludağ Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD,
Bursa, Türkiye
drburcucaner@gmail.com

Geliş Tarihi : 16 Eylül 2022

Received

Kabul Tarihi : 13 Haziran 2023

Accepted

E Yayın Tarihi : 01 Ocak 2024

Online published

Bu makalede yapılacak atıf

Cite this article as

İnan S, Kurt M, Ertaş H, Caner B.
Rektum Kanseri Tanısıyla
Radyoterapi ile Eş Zamanlı
5-Fluorourasil/Kapesitabin
Uygulanan Hastaların 10 Yıllık
Sağkalımına Etki Eden Faktörlerin
Retrospektif Değerlendirilmesi
Akd Tıp D 2024;10(1): 137-143

Sevilcan İNAN

Sağlık Bakanlığı
Bursa Şehir Hastanesi,
Radyasyon Onkolojisi,
Bursa, Türkiye

ORCID ID: 0000-0003-0857-9988

Meral KURT

Uludağ Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Radyasyon Onkolojisi AD,
Bursa, Türkiye

ORCID ID: 0000-0003-1637-910X

Hülya ERTAŞ

Bursa Ali Osman Sönmez
Onkoloji Hastanesi,
Tıbbi Onkoloji Kliniği,
Bursa, Türkiye

ORCID ID: 0000-0002-5872-8825

Burcu CANER

Bursa Uludağ Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD,
Bursa, Türkiye

ORCID ID: 0000-0003-1591-3323

Rektum Kanseri Tanısıyla Radyoterapi ile Eş Zamanlı 5-Fluorourasil/Kapesitabin Uygulanan Hastaların 10 Yıllık Sağkalımına Etki Eden Faktörlerin Retrospektif Değerlendirilmesi

Retrospective Evaluation of Factors Affecting 10-Year Survival in Patients with Rectal Cancer Treated with 5-Fluorouracil/Capecitabine Concomitant to Radiotherapy

ÖZ

Amaç:

Lokal ileri evre rektum kanseri tanısıyla, radyoterapi (RT) ile eş zamanlı 5-fluorourasil (5-FU) /kapesitabin uygulanan hastaların 10 yıllık sağkalım sonuçlarını ve sağkalıma etki eden faktörleri incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler:

Ocak 2000-Ocak 2007 arasında radyoterapi merkezinde radyoterapi ile eş zamanlı 5-fluorourasil/kapesitabin uygulanan lokal ileri evre rektum adenokarsinomu tanılı 81 hasta (55 5-FU, 26 kapesitabin) retrospektif değerlendirildi. Hastaların nüks ve metastaz durumu ve yaş, T evresi, N evresi, patoloji, münin komponent varlığı, vasküler invazyon, perinöral invazyon, lenfatik invazyon, lenfositik infiltrasyon, extrakapsüler invazyon, RT tipi, RT dozunun hastaliksız sağkalım (HSK) ve genel sağkalıma (GSK) etkisi araştırıldı.

Bulgular:

Medyan 35 aylık izlem süresi sonunda, kapesitabin uygulanan 26 hastada lokal nüks gelişmezken, üç hastada (%11) metastaz, 16 hastada (%61) ölüm olmuştur. 5-FU kolunda 55 hastanın 11'inde (%20) lokal nüks saptanmış, 13 hastada (%23) metastaz gelişmiş, 42 hasta (%76) ölmüştür. Kapesitabin için genel sağkalım medyan 24 ay (1-229 ay), hastaliksız sağkalım medyan 36 aydır (1-229 ay). İstatistiksel analizde N evresi ($p=0.034$), münin komponent varlığı ($p=0.039$), vasküler invazyon varlığı ($p=0.02$) ve radyoterapi dozu ($p=0.025$) GSK ile ilişkili; yaş ($p=0.041$), lenfositik infiltrasyon varlığı ($p=0.032$) ve RT dozu ($p=0.04$) HSK ile ilişkili saptanmıştır.

Sonuç:

Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda vasküler invazyon ve lenf nodu evresinin (N) GSK'ya istatistiksel anlamlı olarak etkili olduğunu saptadık. Lokal ileri evre rektum kanseri tedavisinde kapesitabinin iyi tolere edilmesi, tedaviye hasta uyumunun yüksek olması, 10 yıllık sağkalım sonuçlarının iyi olması; kemoradyoterapide günümüzde öncelikli olarak tercih edilmesini açıklamaktadır.

Anahtar Kelimeler:

Rektum kanseri, Kemoradyoterapi, 5-fluorourasil, Kapesitabin

ABSTRACT**Objective:**

We evaluated the 10-year survival results and factors affecting the survival of patients with locally advanced rectal cancer, who received 5-fluorouracil (5-FU) / capecitabine chemoradiotherapy.

Material and Methods:

Between January 2000 and January 2007, 81 patients administered with 5-FU/capecitabine (55 5-FU, 26 capecitabine) concurrently with radiotherapy (RT) at radiotherapy center, were evaluated retrospectively. The presence of recurrence and metastasis, and the effects of age, T stage, N stage, pathology, vascular invasion, perineural invasion, lymphatic invasion, lymphocytic infiltration, extracapsular invasion, presence of mucin component, RT type, the dose of RT on disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) were analyzed.

Results:

At the end of a median follow-up period of 35 months, in the capecitabine arm none of 26 patients had a recurrence, three (11%) had metastases, 16 (61%) died. In the 5-FU arm, 11 patients (%20) had a recurrence, 13 (23%) had metastases, 42 (76%) died. For capecitabine, the median OS was 24 months (1-229 months), and DFS was 36 months (1-229 months). In statistical analysis, N stage ($p=0.034$), presence of vascular invasion ($p=0.02$), presence of mucin component ($p=0.039$) and radiotherapy dose ($p=0.025$) were associated with OS; age ($p=0.041$), presence of lymphocytic infiltration ($p=0.032$), and the dose of RT ($p=0.04$) were found to be associated with PFS.

Conclusion:

Consistent with the literature, we found that lymph node stage (N) and vascular invasion had a statistically significant effect on OS. Better patient compliance with capecitabine, and good 10-year survival results; explain to us why it is the first choice in rectal cancer chemoradiotherapy today.

Key Words:

Rectal cancer, Chemoradiotherapy, 5-fluorouracil, Capecitabine

GİRİŞ

Rektal adenokarsinomlar (Anterior peritoneal refleksiyonun üzerindeki veya anal vergeden 12-15 cm'e kadar olan lezyonlar) tüm kolorektal kanserlerin yaklaşık üçte birini oluşturur ve dünya çapında kansere bağlı ölümlerin önemli bir nedenidir (1). 1990'da Ulusal Sağlık Enstitüleri'ne (National Institutes of Health Consensus) dayanarak evre II ve III rektum kanserli hastalarda cerrahi rezeksiyon ve ardından postoperatif adjuvan kemoradyoterapi (KRT) lokal kontrol ve genel sağkalımı anlamlı derecede artırdığı için standart tedavi kabul edilmiştir (2). Ancak son yıllarda yapılan klinik çalışmalarda preoperatif/neoadjuvan KRT lokal kontrolü, hastalısız sağkalımı anlamlı derecede iyileştirdi ve postoperatif KRT ile karşılaştırıldığında hem akut hem de uzun süreli toksik etkileri azalttı (3-5). 5-fluorouracil (5-FU) radyoterapi ile eş zamanlı olarak bolus ya da sürekli infüzyon şeklinde uygulanabilir. Sürekli infüzyon 5-FU 1994'te O'Connell arkadaşları tarafından yapılan çalışmada

bolus 5-FU'dan daha etkin olduğu gösterilmiş ve rektum kanserinin neoadjuvan tedavisinde altın standart olarak kabul edilmiştir (6). Sürekli infüzyon uygulama santral venöz kateterizasyon (port) gerektirir. Bu uygulamanın pnömotoraks ve kanama gibi olası komplikasyonları mevcuttur. Ayrıca uygulama sonrasında hastalarda inorganik materyale bağlı tromboz, selülit ve sepsis riski oluşmaktadır. Ayrıca port hem uygulanması ile hem de oluşan komplikasyonların ayaktan ya da yatarak tedavisi nedeniyle daha yüksek maliyete sebep olmaktadır (7). Bu nedenlerle hastalarda oral uygulanabilen ilaçların kullanımı gündeme gelmiştir.

Kapesitabin in vivo sitotoksik formu olan 5-fluorouracile dönüşen, oral yolla uygulanan bir ön ilaçtır (8). Kolon kanseri metastatik evrede ve adjuvan tedavisinde, kullanımının kolay ve toksisitesinin düşük olduğu ve 5-FU kullanımı ile benzer hastalısız ve genel sağkalım elde edildiği bildirilmiştir (9-12). Rektum kanseri tedavisinde ise, kapesitabinin RT ile eş zamanlı olarak 1600-1700 mg/m²/gün dozda, neoadjuvan ve adjuvan uygulamada etkin olduğu ve ilacın tolerasyonunun iyi olduğu saptanmıştır (13-19).

Çalışmamızda; lokal ileri rektum kanseri tanısıyla preoperatif ya da postoperatif RT eş zamanlı 5-FU/ kapesitabin uygulanan hastaların 10 yıllık sağkalım sonuçlarını ve sağkalıma etkili faktörleri değerlendirmeyi amaçladık.

Bu makale 'Radyoterapi ile eş zamanlı Kapesitabin uygulanan lokal ileri evre rektum kanserli hastalarda etkinlik (lokal kontrol ve sağkalım) ve toksisitenin değerlendirilmesi / Efficacy (local control and survival) and tolerability of concomitant chemoradiation with capecitabine in locally advanced rectum cancer' isimli, 289277 numaralı Tıpta Uzmanlık Tezinden üretilmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Radyasyon Onkolojisi Kliniği'nde preoperatif ve postoperatif kemoradyoterapi uygulanan evre II-III rektum adenokanserli olgularımızı inceledik. Eş zamanlı kemoradyoterapide Ocak 2000-Haziran 2004 yılları arasında sürekli infüzyon 5-FU uygulanan 55 hasta ve Mart 2004-Ocak 2006 yılları arasında kapesitabin uygulanan 26 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup bu hastaların 10 yıllık sağkalım sonuçları, sağkalıma etkili faktörler retrospektif olarak incelenmiştir.

Eş zamanlı kemoradyoterapiye her iki kolda da cerrahi sonrası 3 aydan önce başlanmıştır. Radyoterapi supin pozisyonda dört alan pelvik box tekniği (AP-PA ve iki lateral) ve kişisel bloklar kullanılarak uygulanmıştır. Radyoterapide bilgisayarlı planlama yapılmış ve 6-15-25 MV foton enerjisi üreten lineer akseleratörler kullanılmıştır. Tüm hastalara radyoterapi 1.8 Gy fraksiyonlar ile haftada 5 gün ve 45 Gy uygulanmıştır. Radyoterapi alanları primer tümör, presakral bölge ve bölgesel lenf nodlarını içermektedir. Daha sonra primer tümörü 2-3 cm sınırla içerecek şekilde AP-PA alanlar ile 5.4-9 Gy boost dozu uygulanarak toplam 50.4-54 Gy radyasyon dozu verilmiştir. Radyasyon alanlarının üst sınırı rektosigmoid bölge tümörlerinde L4-5 arasına kadar yükseltilmiş, abdominoperineal rezeksiyon uygulanan hastalarda alt sınır perineal skarı 2 cm sınırla içerecek şekilde uzatılmıştır.

Eş zamanlı kemoterapide kullanılan 5-FU'in medyan dozu 300 (225-300) mg/m²/gündür ve Pazartesi-Cuma hafta içi 5 gün 120 saatlik sürekli infüzyon şeklinde uygulanmıştır.

Kapesitabinin medyan dozu 1650 (1300-1650) mg/m²/ gündür ve hastalara bu dozu günde iki defada, günlük ilk dozu radyoterapiden yaklaşık 2 saat önce olacak biçimde almaları tavsiye edilmiştir.

İstatistiksel analizde prognostik faktörler; hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), tümöre (T ve N evresi, histoloji, ekstrakapsüler invazyon (EKİ), vasküler, lenfatik, perinöral, lenfositik infiltrasyon ve müsinoz komponent varlığı) ve tedaviye ilişkin faktörler (RT tipi ve RT dozu) olarak incelendi. Bu faktörlerin hastalısız sağkalım ve genel sağkalıma etkileri değerlendirildi.

Çalışma için Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 23.10.2007 tarihli 2007-17/9 sayılı etik kurul onayı alınmıştır. Bu araştırma, ilgili tüm ulusal düzenlemelere, kurumsal politikalara, Araştırma ve Yayın Etiğine ve Helsinki Bildirgesinin ilkelerine uygundur.

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilks testi ile incelenmiştir. Verilerin normal dağılım göstermemesi nedeniyle betimleyici istatistikler medyan (min-mak) ve frekans (yüzde) olarak verilmiştir. Karşılaştırmalarda Pearson Ki-Kare, Kruskal Wallis ve Mann-Whitney U testleri kullanılmıştır. Sağkalım süresi Kaplan Meier yöntemi ile belirlenmiştir. Gözlemlenen son kişiler yaşıyor oldukları için sağ kalım süreleri medyan \pm standart hata olarak verilmiştir. Çalışmada yaşam süresini etkileyen faktörler Forward Stepwise (Likelihood Ratio) methodu kullanılarak Cox regresyon analizi ile modellenmiştir. Modelde anlamlı olarak bulunan değişkenler risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Anlamlılık seviyesi $p=0,05$ alınmıştır. Analizler IBM SPSS 21 programı ile yapılmıştır. Betimleyici istatistikler ve p değerleri tablolarda verilmiştir.

BULGULAR

Kapesitabin ve 5-FU alan hastalarımızın özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Çalışmamıza toplam 81 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama izlem süresi 35 aydır (1-229 ay). Genel sağkalım (GSK) medyan 24 ay (1-229 ay), hastalısız sağkalım (HSK) medyan 36 aydır (1-229 ay). Çalışmamızda hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %37; 10 yıllık sağkalım oranı %31'dir.

Kapesitabin uygulanan 26 hastada hiç lokal nüks gelişmezken, 5-FU skolunda 55 hastanın 11'inde lokal nüks saptanmıştır. Kapesitabin kolunda üç hastada, 5-FU kolunda 13 hastada metastaz gelişmiştir. Kapesitabin kolunda 10 hasta sağ, 16 hasta ölmüştür. 5-FU kolunda 13 hasta sağ, 42 hasta ölmüştür.

Yapılan istatistiksel analizde Cox regresyon yöntemiyle GSK ve HSK'yi etkileyen faktörler Tablo II ve Tablo III'de verilmiştir. Vasküler invazyon varlığı ($p=0.015$), lenf nodu evresinin (N1 ve N2 sırasıyla $p<0.001$, $p=0.001$), RT dozunun (RT dozu 5040-5400 cGy sırasıyla; $p=0.008$, $p=0.044$) GSK'ya etkili faktörler olduğu saptanmıştır. Elli yaş altında olmak ($p=0.017$), RT Dozu (RT dozu 5040-5400 sırasıyla; $p=0.008$, $p=0.006$) HSK'ya etkili faktörler olarak belirlenmiştir.

Yapılan tek değişkenli analizlerde; yaşın ($p=0.029$), EKİ varlığının ($p=0.049$), müsinoz komponent varlığının ($p=0.037$), histolojik tipin ($p=0.030$), RT dozunun ($p=0.043$) ölüme istatistiksel olarak anlamlı derecede etkili faktörler olduğu saptanmıştır. Nüks ile yaş arasında yapılan tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0.026$).

TARTIŞMA ve SONUÇ

Erken evre rektum kanserinin neoadjuvan ve adjuvan tedavisinde 5-FU'nun radyoterapi ile eş zamanlı olarak bolus ya da sürekli infüzyon şeklinde uygulanması standart bir tedavidir. Hastaya 5-FU infüzyon tedavisi için takılan port kateterin taşıma zorunluluğu, kanama ve pnömotoraks gibi komplikasyon gelişme riskleri vardır.

Sürekli infüzyon 5-FU ile tedavi edilen hastalar bolus kemoterapi alanlara göre daha az yan etki yaşamaktadır. Bolus 5-FU enjeksiyonu özellikle belirgin hematolojik toksisite yaparken, diğer görülen yan etkiler oral mukozit, gastrointestinal toksisite (ishal), miyelosupresyon ve cilt toksisitesidir (20,21).

Kapesitabin hem kullanım kolaylığı ve etkinliği açısından rektum kanserinin kemoradyoterapisinde günümüzde standart kullanılan bir ajan haline gelmiştir. Metastatik kolorektal kanserli hastalar üzerinde yapılan Faz III çalışmada kapesitabin, bolus 5-FU'dan daha az toksik bulunmuştur (22). Oral kapesitabin tedavisi, bolus 5-FU tedavisine göre anlamlı ölçüde daha düşük miyelosupresyon, diyare, stomatit, bulantı yapmaktadır. Grade 3 el-ayak sendromu, bolus 5-FU tedavisine göre oral kapesitabin tedavisinde daha sık gelişirken; yüksek doz sürekli infüzyon 5-FU alan hastalarda el-ayak sendromu sık görülen bir yan etkidir (23).

Kapesitabinin kolorektal kanser adjuvan ve metastatik hastalık birinci basamak tedavisindeki etkinliği kanıtlanmıştır. Bin iki yüz'den fazla metastatik kolorektal kanserli hastayı içeren iki büyük, randomize faz III çalışmasının sonuçları, oral kapesitabinin tümör yanıtı açısından bolus 5-FU'dan daha etkin olduğunu (kapesitabin yanıt oranı %26, 5-FU yanıt oranı %17), hastalısız sağkalım ve genel sağkalımda eşit etkinliğe sahip olduğu saptanmıştır (24). Yine metastatik kolorektal kanserli hastalar üzerinde yapılan büyük bir faz III çalışmada yakın zamanda yayınlanmış veriler, progresyonsuz sağkalımda önemli bir iyileşme göstermiş, hastalısız ve genel sağkalıma katkısının anlamlı olduğu saptanmıştır (25).

Literatürde kapesitabin kemoradyoterapisi, lokal ileri evre rektum kanserli faz I ve faz II çalışmalarla kapsamlı bir şekilde değerlendirilmiştir. Tek ajanlı faz I çalışmaları ile günde iki kez kesintisiz uygulanan 825 mg/m² kapesitabin dozunun yanı sıra, rektum kanserinin neo-adjuvan tedavisi içinde aynı doz belirlenmiştir (26). Önerilen rejimin faz II değerlendirmesi, yüksek etkinliği ve olumlu güvenlik profilini doğrulamıştır (27,28).

Çalışmamızda preoperatif ve postoperatif rektum adenokanserli infüzyon 5-FU uygulanan ve kapesitabin uygulanan hastalarda 10 yıllık sağkalım sonuçları ile sağkalıma etkili faktörleri retrospektif olarak inceledik. Kapesitabin uygulanan 26 hastada hiç lokal nüks gelişmezken, 5-FU kolunda 55 hastanın 11'inde lokal nüks saptanmıştır. Kapesitabin kolunda 3 hastada, 5-FU kolunda 13 hastada metastaz gelişmiştir. GSK medyan 24 ay (1-229 ay), HSK medyan 36 ay (1-229 ay) saptanmıştır.

Yaş rektum kanserinde en önemli prognostik faktörlerden biridir. 20-39 yaşlar arasında rektum kanseri görülme olasılığı oldukça düşük olup, 40-50 yaş arasında önemli oranda artmaya başlar (29). Mehrkhani ve ark., 1090 hastada yaptıkları bir çalışmada yaşın tek değişkenli ve çok değişkenli analizde

Tablo 1: Kapesitabin ve 5 FU uygulanan hastalarımızın özellikleri

Kapesitabin					
Cinsiyet		RT* uygulanma şekli		Lenfositik İnvazyon	
Kadın	7	Preoperatif	5	Var	0
Erkek	19	Postoperatif	21	Yok	26
Yaş		Perinöral invazyon		Ekstrakapsüler İnvazyon	
50 yaş ve altı	9	Var	6	Var	2
50 yaş ve üstü	17	Yok	20	Yok	24
T evresi**		Vasküler İnvazyon		Müsin komponent	
T3	25	Var	7	Var	3
T1	1	Yok	19	Yok	23
N evresi***		Lenfatik İnvazyon		Histoloji	
N0	10	Var	4	İyi differansiye adenokarsinom	3
N1	7	Yok	22	Orta differansiye adenokarsinom	19
N2	9			Kötü differansiye adenokarsinom	1
				Müsinöz karsinom	2
				Taşlı yüzük hücreli karsinom	0
5-FU					
Cinsiyet		RT uygulanma şekli*		Lenfositik İnvazyon	
Kadın	21	Preoperatif	12	Var	6
Erkek	34	Postoperatif	43	Yok	49
Yaş		Perinöral invazyon		Ekstrakapsüler İnvazyon	
50 yaş ve altı	26	Var	9	Var	9
50 yaş ve üstü	29	Yok	46	Yok	46
T evresi**		Vasküler İnvazyon		Müsin komponent	
T1	2	Var	7	Var	6
T2	2	Yok	48	Yok	49
T3	42				
T4	9				
N evresi***		Lenfatik İnvazyon		Histoloji	
N0	25	Var	8	İyi differansiye adenokarsinom	5
N1	20	Yok	47	Orta differansiye adenokarsinom	35
N2	10			Kötü differansiye adenokarsinom	2
				Müsinöz karsinom	9
				Taşlı yüzük hücreli karsinom	4

* RT: radyoterapi, **T: TNM'ye göre tümör boyutu evresi, *** N: TNM'ye göre lenf nodu evresi

anlamli bir prognostik faktör olduğunu belirtmektedirler (30). Bizim çalışmamızda da yaş her iki kolda HSK'ya etkili bir faktör olarak istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.017$). Rektum kanserlerin çoğunluğu adenokanser histolojik tipinde olup müsinöz kanserler yaklaşık %10, onun alt grubu olan taşlı yüzük hücreli kanserler %1 civarındadır (31,32). Chen ve ark., 45 taşlı yüzük hücreli, 332 müsinöz karsinom ve 2984 diğer histolojik tip kanserli hastalarda yaptıkları çalışmada taşlı yüzük hücreli kanserin müsinöz kansere göre, müsinöz kanserin ise

diğer tiplere göre sağkalımının belirgin olarak daha kötü olduğunu belirtmişlerdir (32). Bizim çalışmamızda histolojik tip yapılan tek değişkenli analizde GSK'ya anlamlı derecede etkili prognostik faktör olarak saptandı ($p=0.030$). Lenf nodu tutulumu da kolorektal kanserlerde sağkalımla yakın ilişkili olarak değerlendirilmiştir. Chang ve ark., 61.371 hastayı içeren bir sistematik incelemede lenf nodu tutulumunun kötü bir prognostik faktör olduğunu ve tutulan lenf nodu sayısının da sağkalımda önemli olduğunu belirtmişlerdir (33).

Tablo II: Genel sağkalım süresine etki eden değişkenler

	Wald istatistiği	*Risk katsayısı (%95 G.A.)	p-değeri
N1**	14,41	0,028 (0,004:0,173)	<0,001
N2**	11,399	0,043 (0,007:0,266)	0,001
N3**		1 (referans kategori)	
Vasküler invazyon yok	5,864	3,620 (1,278:10,257)	0,015
Vasküler invazyon var		1 (referans kategori)	
RT dozu_5040***	6,938	0,260 (0,095:0,708)	0,008
RT dozu_5400***	4,039	0,358 (0,132:0,975)	0,044
RT dozu_diğer***		1 (referans kategori)	
model p<0,001			
n=81			

*Risk katsayısı (Hazard ratio), %95 Güven aralığı **N: TNM'ye göre lenf nodu evresi,

***RT: radyoterapi

Tablo III: Hastalısız sağkalım süresine etki eden değişkenler

	Wald istatistiği	*Risk katsayısı (%95 G.A.)	p-değeri
50 yaş altı	5,688	0,518 (0,302:0,889)	0,017
50 yaş üstü		1 (referans kategori)	
RT dozu_5040**		0,255 (0,093:0,694)	0,008
RT dozu_5400**	7,146	0,247 (0,090:0,673)	0,006
RT dozu_diğer**	7,476	1 (referans kategori)	

*Risk katsayısı (Hazard ratio), %95 Güven aralığı ** RT: radyoterapi

Uribarrena Amezaga ve ark., bölgesel lenf nodlarında mikrometastaz varlığının kötü prognozla ilişkili olmadığını belirtmişlerdir (34). Lenf nodu tutulumu bizim çalışmamızda da GSK'ya anlamlı derecede etkili (N1 ve N2 sırasıyla p<0.001, p=0.001) prognostik faktördür.

Tedavi sonuçlarını etkileyen prognostik faktörler incelenmeye devam edildiğinde Dalton P. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada vasküler invazyon ve ekstrakapsüler invazyon önemli faktörler olarak saptanmıştır (35). Bizim çalışmamızda da vasküler invazyon (p=0.015) ve ECİ varlığının (p=0.049) GSK'ya istatistiksel anlamlı derecede etkili bir faktörler olarak saptanmıştır.

Rektum kanserinde radyoterapi ile eş zamanlı 5-fluorourasil ve kapesitabin uygulanan hastalarımızın 10 yıllık sağkalımına etki eden faktörler literatürle uyumlu bulunmuştur. Her iki grup arasında fark olmaması kapesitabinin hem kullanım kolaylığı hemde etkinliği açısından rektum kanserinin kemoradyoterapisinde günümüzde standart kullanılan bir ajan olmasını açıklamaktadır.

Etik Komite Onayı:

Bu araştırma, ilgili tüm ulusal düzenlemelere, kurumsal politikalara ve Helsinki Bildirgesinin ilkelerine uygundur ve Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (onay numarası: 2007 / 2007-17/9).

Yazar Katkıları:

Fikir - M.K., S.İ.; Tasarım - M.K., S.İ., C.B.; Denetleme - C.B., E.H.; Kaynaklar - M.K., S.İ.; Malzemeler - M.K., S.İ.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - S.İ.; Analiz ve/veya Yorum - M.K., S.İ., C.B.; Literatür Taraması - M.K., S.İ., C.B., E.H.; Yazıyı Yazan - M.K., S.İ., C.B.; Eleştirel İnceleme - C.B., E.H.

Çıkar Çatışması:

Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek:

Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Sunulduğu Kongre:

20- 22 Kasım 2020 tarihinde, İstanbul da yapılan Türk Radyasyon Onkolojisi Derneği Sanal Kongresinde Sözel Bildiri olarak sunulmuştur.

1. Leslie AI, Carey FA, Pratt NR, Steele RJ. The colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Br J Surg*. 2002; 89(7): 845.
2. Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R. EURO-CARE Working Group. Differences in colorectal cancer survival between European and US populations: The importance of subsite and morphology. *Eur J Cancer* 2003; 39(15):2214–22.
3. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990; 264(11):1444–50.
4. Martling A, Holm T, Rutqvist LE, Johansson H, Moran BJ, Heald RJ, Cedermark B. Impact of a surgical training programme on rectal cancer outcomes in Stockholm. *Br J Surg*. 2005;92(2):225-9.
5. Wibe A, Moller B, Norstein J, Carlsen E, Wiig JN, Heald RJ, Landmark F, Myrvold HE, Soreide O. A national strategic change in treatment policy for rectal cancer-implementation of total mesorectal excision as routine treatment in Norway. A national audit. *Dis Colon Rectum* 2002;45:857-66.
6. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, Krook JE, Macdonald JS, Haller DG, Mayer RJ, Gunderson LL, Rich TA. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med*. 1994;331(8):502-7.
7. Machat S, Eisenhuber E, Pfarl G, Stübler J, Koelblinger C, Zacherl J, Schima W. Complications of central venous port systems: a pictorial review. *Insights Imaging*. 2019;10(1):86.
8. Miwa M, Ura M, Nishida M, Sawada N, Ishikawa T, Mori K, Shimma N, Umeda I, Ishitsuka H. Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumors by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. *Eur J Cancer*. 1998;34(8):1274-81.
9. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H 3rd, Carrato A, Cassidy J, Cervantes A, Fagerberg J, Georgoulas V, Husseini F, Jodrell D, Koralewski P, Kröning H, Maroun J, Marschner N, McKendrick J, Pawlicki M, Rosso R, Schüller J, Seitz JF, Stabuc B, Tujakowski J, Van Hazel G, Zaluski J, Scheithauer W. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med*. 2005;352(26):2696-2704.
10. Buyse M, Zeleniuch-Jacquotte A, Chalmers TC. Adjuvant therapy of colorectal cancer. Why we still don't know. *JAMA* 1988; 259:3571-8.
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. Stockholm Colorectal Cancer Study Group. Randomised study on preoperative radiotherapy in rectal carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1996; 3:423–30.
13. Thomas PR, Lindblad AS. Adjuvant postoperative radiotherapy and chemotherapy in rectal carcinoma: a review of the Gastrointestinal Tumor Study Group experience. *Radiother and Oncol* 1988; 13:245-52.
14. Fisher B, Wolmark N, Rockette H, Redmond C, Deutsch M, Wickerham DL, Fisher ER, Caplan R, Jones J, Lerner H. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst*. 1988;80(1):21-9.
15. Tveit KM, Guldvog I, Hagen S, Trondsen E, Harbitz T, Nygaard K, Nilsen JB, Wist E. Randomised controlled trial of postoperative radiotherapy and short-term time-scheduled 5-fluorouracil against surgery alone in the treatment of Dukes B and C rectal cancer. Norwegian Adjuvant Rectal Cancer Project Group. *B J Surg* 1997; 84:1130-5.
16. Kim JC, Kim TW, Kim JH, Yu CS, Kim HC, Chang HM, Ryu MH, Park JH, Ahn SD, Lee SW, Shin SS, Kim JS, Choi EK. Preoperative concurrent radiotherapy with capecitabine before total mesorectal excision in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63(2):346-53.
17. Jin J, Li YX, Liu YP, Wang WH, Song YW, Li T, Li N, Yu ZH, Liu XF. A phase I study of concurrent radiotherapy and capecitabine as adjuvant treatment for operable rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64(3):725-9.
18. Lin EH, Skibber J, Delcos M, Eng C, Christopher C, Brown T, Vadhan S, Hoff P, Rodriguez-Bigas M, Janjan NA. "A phase II study of capecitabine and concomitant boost radiotherapy (XRT) in patients (pts) with locally advanced rectal cancer (LARC)". *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(16):3593.
19. Wong SJ, Sadasivan C, Erickson B, Ota D, Mulkerin D, Thomas JP, Holen K, Meadows S, Telford E, Gore E. A phase II trial of pre-operative capecitabine and concurrent radiation for locally advanced rectal cancer". *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22(14):3771.

20. Thrall MM, Wood P, King V, Rivera W, Hrushesky W. Investigation of the comparative toxicity of 5-FU bolus versus 5-FU continuous infusion circadian chemotherapy with concurrent radiation therapy in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 873-81.
21. Payne SA. A study of quality of life in cancer patients receiving palliative chemotherapy. *Soc Sci Med* 1992; 35: 1505-9.
22. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, Allman D, Bajetta E, Boyer M, Bugat R, Findlay M, Frings S, Jahn M, McKendrick J, Osterwalder B, Perez-Manga G, Rosso R, Rougier P, Schmiegel WH, Seitz JF, Thompson P, Vieitez JM, Weitzel C, Harper P; Xeloda Colorectal Cancer Study Group. 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(21):4097-4106.
23. Chiara S, Nobile MT, Barzacchi C, Sanguineti O, Vincenti M, Di Somma C, Meszaros P, Rosso R. Hand-foot syndrome induced by high-dose, short-term, continuous 5-fluorouracil infusion. *Eur J Cancer* 1997; 33: 967-9.
24. Van Cutsem E, Hoff PM, Harper P, Bukowski RM, Cunningham D, Dufour P, Graeven U, Lokich J, Madajewicz S, Maroun JA, Marshall JL, Mitchell EP, Perez-Manga G, Rougier P, Schmiegel W, Schoelmerich J, Sobrero A, Schilsky RL. Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised, phase III trials. *Br J Cancer*. 2004;90(6):1190-7.
25. Hoff PM, Ansari R, Batist G, Cox J, Kocha W, Kuperminc M, Maroun J, Walde D, Weaver C, Harrison E, Burger HU, Osterwalder B, Wong AO, Wong R. 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.
26. Dunst J, Reese T, Sutter T, Zühlke H, Hinke A, Kölling-Schlebusch K, Frings S. Phase I trial evaluating the concurrent combination of radiotherapy and capecitabine in rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20(19):3983-91.
27. Kim JS, Kim JS, Cho MJ, Song KS, Yoon WH. Preoperative chemoradiation using oral capecitabine in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;54(2):403-8.
28. De Paoli A, Chiara S, Luppi G, Friso ML, Beretta GD, Del Prete S, Pasetto L, Santantonio M, Sarti E, Mantello G, Innocente R, Frustaci S, Corvò R, Rosso R. Capecitabine in combination with preoperative radiation therapy in locally advanced, resectable, rectal cancer: a multicentric phase II study. *Ann Oncol*. 2006;17(2):246-51.
29. Welton ML, Varma MG, Amerhauser A. Colon, rectum and anus. Norton JA, Barie PS, Bollinger RR, Chang AE, Lowry S, Mulvihill SJ (Editors). *Surgery: Basic science and clinical evidence*. 1. Baskı, New York: Springer, 2001: 667-762.
30. Mehrkhani F, Nasiri S, Donboli K, Meysamie A, Hedayat A. Prognostic factors in survival of colorectal cancer patients after surgery. *Colorectal Disease* 2008; 11: 157-61.
31. Küpeliöğlü AA. Kolorektal kanserde histopatoloji. *Türkiye Klinikleri J Surgery* 2004;9:25-7.
32. Chen JS, Hsieh PS, Chiang JM, Yeh CY, Tsai WS, Tang R, Changchien CR, Wu RC. Clinical outcome of signet ring cell carcinoma and mucinous adenocarcinoma of the colon. *Chang Gung Med J* 2010; 33: 51-7.
33. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 433-41.
34. Uribarrena-Amezaga R, Ortego J, Fuentes J, Raventos N, Parra P, Uribarrena-Echevarria R. Prognostic value of lymph node micrometastasis in patients with colorectal cancer in Dukes stages A and B (T1-T4, N0, M0). *Rev Esp Enferm Dig* 2010; 102: 176-86.
35. Dalton P, Chandrosoma P: *Gastrointestinal Pathology*. In: Chondrosarcoma P. *Colorectal Malignant Neoplasm*. 1st ed, Stamford Connecticut: Appleton & Lange; Los Angeles, 1999: 339-65.