

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**NEOADJUVAN VE ADJUVAN KEMOTERAPİ
İÇİN BAŞVURAN REKTUM KANSERLİ
HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ
DR. HATİCE ÇİLEM BİNİCİER**

**TEZ DANIŞMANI:
PROF. DR. UĞUR YILMAZ**

İZMİR-2008

İÇİNDEKİLER

1. Türkçe özet	1
2. İngilizce özet	2
3. Giriş ve amaç	3
4. Genel bilgiler	4
A) Epidemiyoloji	4
I) İnsidans	4
II) Sağkalım	4
B) Etiyoloji Ve Risk Faktörleri	4
I) Diyet	4
II) Diyet Dışı Faktörler	5
III) Genetik	5
a) Herediter Polipozis Kolorektal Kanser (HPCC)	6
b) Herediter Non-Polipozis Kolorektal Kanser (HNPCC)	6
C) Patoloji	6
D) Klinik Bulgular	7
E) Evreleme	7
F) Prognoz	8
G) Tedavi	10
I) Cerrahi Tedavi	11
II) Konkomitan Kemoradyoterapi	11
a) Adjuvan Kemoradyoterapi	11
b) Neoadjuvan Kemoradyoterapi	13
c) Adjuvan ve Neoadjuvan Kemoradyoterapi	14
III) Adjuvan Kemoterapi	16
5. Hastalar ve Yöntem	20
6. İstatistiksel Analizler	22
7. Sonuçlar	23
8. Tartışma	42
9. Kaynaklar	45

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Rektum tümörlerinde TNM sınıflaması	7
Tablo 2: Evrelere göre sağkalım oranları	9
Tablo 3: Kolorektal kanserlerde tam cerrahi rezeksiyon sonrası kötü prognoz kriterleri	10
Tablo 4: Randomize Adjuvan Kemoradyoterapi Çalışmaları	13
Tablo 5: Evre II ve III rektum kanserli hastalarda preoperatif ve postoperatif KRT'nin etkinlik ve güvenilirliğinin karşılaştırılması	15
Tablo 6: Rezeksiyon uygulanmış evre II ve III kolon kanserli hastalarda adjuvan fluorourasil, lökovorin ve oksaliptinin etkinliği.	19
Tablo 7: Uygulanan kemoterapi rejimleri.	21
Tablo 8: Hastaların tümör lokalizasyonu	23
Tablo 9: Preop T durumuna göre hasta dağılımı	23
Tablo 10: Konkomitan KT alan hastaların dağılımı	24
Tablo 11: T, N ve TNM durumuna göre hasta dağılımı	24
Tablo 12: Tümör diferansiyasyon derecelerine göre hasta dağılımı	25
Tablo 13: Perinöral invazyon durumuna göre hasta sayıları.	25
Tablo 14: Perivasküler invazyon durumuna göre hasta sayıları.	25
Tablo 15: Lenfatik invazyon durumuna göre hasta sayıları.	26
Tablo 16: KT rejimlerine göre hasta sayıları.	26
Tablo 17: Genel özelliklerine göre sağkalım.	26
Tablo 18: Tüm hastalarda progresyonsuz sağkalım oranları.	27
Tablo 19: Progresyon durumuna göre sağkalım oranları.	27
Tablo 20: Tümörün rektumda lokalizasyonuna göre sağkalım.	27
Tablo 21: Preoperatif T evresine göre sağkalım	27
Tablo 22: Preoperatif N evresine göre sağkalım.	28
Tablo 23: Preoperatif CEA düzeyine göre sağkalım	28
Tablo 24: RT'ye göre sağkalım	28
Tablo 25: RT tipine göre sağkalım	29
Tablo 26: Konkomitan KRT alan hastalardaki yanıtı göre sağkalım	29
Tablo 27: Cerrahi durumuna göre sağkalım oranları	29
Tablo 28: Tümörün postoperatif T evresine göre sağkalım oranları	30
Tablo 29: Tümörün postoperatif N evresine göre sağkalım oranları	30

Tablo 30: Tümörün perinöral invazyonuna göre sağkalım oranları	30
Tablo 31: Tümörün perivasküler invazyonuna göre sağkalım oranları	31
Tablo 32: Tümörün lenfatik invazyonuna göre sağkalım oranları	31
Tablo 33: Tümörün diferansiyasyonuna göre sağkalım oranları	31

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Genel sağkalım	32
Şekil 2: Tüm hastalarda progresyonsuz sağkalım	32
Şekil 3: Progresyon durumuna göre sağkalım oranı	33
Şekil 4: Yaşa göre sağkalım	33
Şekil 5: Cerrahi öncesi T evresine göre sağkalım	34
Şekil 6: Cinsiyete göre sağkalım	34
Şekil 7: Lokalizasyonuna göre sağkalım	35
Şekil 8: Preoperatif T evresine göre sağkalım	35
Şekil 9: Preoperatif lenf bezi tutulumuna göre sağkalım36
Şekil 10: Preoperatif CEA durumuna göre sağkalım	36
Şekil 11: RT durumuna göre sağkalım	37
Şekil 12: RT tipine göre sağkalım	37
Şekil 13: KRT yanıtına göre sağkalım	38
Şekil 14: Cerrahi durumuna göre sağkalım	38
Şekil 15: Postoperatif T evresine göre sağkalım	39
Şekil 16: Postoperatif N evresine göre sağkalım	39
Şekil 17: Perinöral invazyona göre sağkalım	40
Şekil 18: Perivasküler invazyona göre sağkalım	40
Şekil 19: Lenfatik invazyona göre sağkalım	41
Şekil 20: Diferansiyasyona göre sağkalım	41

KISALTMALAR

5-FU:	5-Fluorourasil
ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
AJCC:	American Joint Committee on Cancer
APC:	Adenomatöz Poliposis Coli
APR:	Abdominoperineal rezeksiyon
CEA:	Karsinoembriogenik antijen
DCC:	Deleted in Colon Cancer
DEÜTF:	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
DNA:	Deoksiribonükleik asit
FAP:	Familial Adenomatöz Poliposis
G1:	Presentez fazı
G2:	Premitotik faz
GITSG:	Gastrointestinal Tumor Study Group
HNPCC:	Hereditör non-polipozis kolorektal kanser
HPCC:	Hereditör polipozis kolorektal kanser
KRT:	Kemoradyoterapi
KT:	Kemoterapi
LAR:	Low-anterior rezeksiyon
M:	Mitoz
MAC:	Modifiye Asler-Coller
MCC:	Mutated in Colon Cancer
Methyl CCNU:	Semustin
MOSAIC:	Multicenter International Study of Oksaliplatin/Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer
NCCTG:	North Central Cancer Treatment Group
NSABP:	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol
PN:	Perinöral
PV:	Perivasküler
PVI:	Protracted venous infusion
RT:	Radyoterapi
S:	Sentez
TME:	Total mesorektal eksizyon

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında desteğini esirgemeyen ve bana Onkoloji Bilimini sevdiren Prof. Dr. Uğur Yılmaz'a,

Medikal Onkoloji Bilim Dalı'ndaki hocalarım Doç. Dr. İlhan Öztop, Doç. Dr. Binnaz Demirkan'a; birlikte çalışırken kendilerinden çok şey öğrendiğim Uzm. Dr. Tuğba Yavuzşen, Uzm. Dr. Ahmet Alacacioğlu ve Uzm. Dr. Suna Çokmert'e,

En başta sorumlu hemşire Deniz Arslan olmak üzere bütün hemşire hanımlara, sekreter ve personeline kadar bana destek olan tüm kemoterapi ünitesi çalışanlarına,

Uzmanlık eğitimimde katkısı olan bilgileri ve deneyimlerini paylaştığım başta İç Hastalıları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Hale Akpınar olmak üzere tüm hocalarıma,

On yıldır birlikte büyüdüğümüz ve bu tezin hazırlanmasında büyük emeği olan meslektaşım, arkadaşım ve eşim Dr. Ömer Burçak Binicier'e,

Anneliğin yüce bir duygu olduğunu öğreten biricik oğlum Murat Efe'ye,

İyi ve kötü günlerimizde yanımızda olan kadim dostum Dr. Dilek Solmaz'a,

Özverileri ile sevgi ve saygımı sonuna kadar hak eden canım anneme ve babama,

En içten duygularıyla teşekkür ederim.

**NEOADJUVAN VE ADJUVAN KEMOTERAPİ İÇİN BAŞVURAN REKTUM
KANSERLİ HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Doktor Hatice Çilem Binicier

**Bölüm: Dokuz Eylül Üniversitesi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana
Bilim Dalı**

**Adres: Dokuz Eylül Üniversitesi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana
Bilim Dalı, PK 35340, Balçova, İzmir, Türkiye**

Telefon: 00905055252967

E-mail: cilembinicier@yahoo.com.tr

1-ÖZET

AMAÇ VE HİPOTEZ: Bu çalışmanın amacı, neoadjuvan ve adjuvan kemoterapi almak üzere başvuran rektum kanserli hastaların genel özellikleri, prognostik faktörleri ve aldıkları tedaviler doğrultusunda genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım sürelerini değerlendirmektir.

YÖNTEM: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Medikal Onkoloji Bilim Dalı'na Ocak 2002 - Ağustos 2007 tarihleri arasında neoadjuvan ve adjuvan tedavi almak için başvuran 126 (ortalama yaş: $59,0 \pm 12,7$ yıl, 72 erkek/54 kadın) rektum kanserli hasta incelendi. Hastalar ile ilgili verilere, hastane hasta bilgisayar sistemi ve bölüm dosyalarının retrospektif olarak incelenmesiyle ulaşıldı. Uzun süredir kontrole gelmeyen hastaların bilgilerine evlerine telefon edilerek ulaşıldı ve genel sağkalım verileri Haziran 2008 tarihi itibarıyla güncelleştirildi.

BULGULAR: Rektum kanserinde prognostik özelliklerine göre değerlendirilen hastaların yaş, operasyon öncesi ve sonrası tümör invazyon derecesi, lenf bezi tutulumu, operasyon öncesi CEA düzeyi, tümörün diferansiyasyon derecesi, perivasküler ve lenfatik invazyonuna göre hastalar arasında anlamlı fark bulunmadı. Sadece tümörü perinöral invazyonu olan hastalarda olmayanlara göre 5 yıllık sağkalım oranı anlamlı olarak düşük bulundu ($p= 0,03$). Hastaların genel ve progresyonsuz sağkalım oranları iki yıllık % 93,9 ve % 81,7; beş yıllık % 72,4 ve % 56,8 bulundu.

SONUÇ: Bu çalışmada, hastaların genel ve hastalısız sağkalım oranları literatür ile paralellik göstermekte olup, prognostik faktörlerden ise sadece tümörün perinöral invazyonuna göre sağkalım oranları arasında anlamlı fark bulunmuştur. Bu nedenle, prognostik faktörlerin daha iyi değerlendirilebilmesi için, daha fazla hastanın yer aldığı prospektif çalışmalara gerek duyulmaktadır.

ANAHTAR KELİMELER: Rektum kanseri, radyoterapi, kemoterapi.

2-SUMMARY

OBJECTIVES AND HYPOTHESIS: This study was planned to evaluate particularities, overall survival, progression free survival and prognostic factors of rectum cancer patients who were subject to adjuvant or neoadjuvant chemoradiotherapy.

METHODS : 126 rectum cancer patients (72 men, 54 women; mean age: $59 \pm 12,7$ yr) who were subject to adjuvant or neoadjuvant chemotherapy from January 2002 to August 2007 in the Department of Medical Oncology, Faculty of Medicine, University of Dokuz Eylül were evaluated. Patients data were obtained by retrospective analysis of the electronic hospital records and patients files in the department. Patients who were missing their follow up visits were reached by phone calls. Survival data were updated in June 2008.

RESULTS: No statistically significant differences for survival were found according to age, preoperative and postoperative T, lymph node involvement, CEA level, tumor differentiation, vascular and lymphatic invasion. Perineural invasion was found as a statistically bad prognostic factor ($p=0,003$). Patients overall and progression free survival were found respectively at 2 years as 93,9 % and 81,7 % and at 5 years 72,4 % and 56,8 %.

CONCLUSION: The overall and progression survival of the patients were equivalent to that reported in the literature. Only perineural invasion was a significant prognostic factor. Multicenter prospective analysis are needed in order to evaluate the role of other candidate prognostic factors

KEY WORDS: Rectum cancer, radiotherapy, chemotherapy.

3- GİRİŞ VE AMAC

Rektum kanseri, her iki cinste de en sık görülen kanserler arasında yer almaktadır (1). Tedavisinde kolon kanserinden farklı bir yol izlenmektedir. Cerrahi tedaviye ek olarak; 5-fluorourasil (5-FU) ile konkomitan neoadjuvan kemoradyoterapi uygulanmaktadır. Amaç, lokal rekürrens oranlarını azaltmak, tümör hacmini küçülterek sfinkter koruyucu cerrahi için avantaj sağlamaktır (2-4). Cerrahi ve neoadjuvan kemoradyoterapiye adjuvan kemoterapinin de eklenmesi ile, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım sürelerinin de uzaması sağlanmaktadır (5). Bu açıdan rektum kanserleri, diğer kolon kanserlerine göre daha az araştırılmıştır.

Rektum kanserinin hem neoadjuvan hem de adjuvan kemoterapi tedavisinde temel ilaç, 5-FU'dir (5). İnfüzyonel 5-FU uygulaması, bolus 5-FU uygulamaya göre sağkalım süresini daha fazla uzatması ve daha az toksik olması nedeniyle önerilmektedir (6, 7). Son yıllarda 5-FU yanında adjuvan tedavide 5FU ile sinerjik etki göstererek etkinliği arttıran oksaliptinli rejimler kullanılmaya başlanmıştır (5).

Rektum kanserinde sağkalımı etkileyen prognostik faktörler tanımlanmıştır. İleri yaş, tümörün bağırsak duvarına invazyon derecesi, lenf bezi tutulumunun olması, operasyon öncesi yüksek CEA düzeyi, kötü diferansiyasyon, perivasküler, perinöral ve lenfatik invazyonunun bulunması kötü prognostik göstergelerdir (8, 9).

Bu retrospektif çalışmamızda; DEÜTF İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Medikal Onkoloji Bilim Dalı polikliniğine neoadjuvan ve adjuvan kemoterapi almak üzere başvuran rektum kanserli hastaların genel özellikleri, prognostik faktörleri ve aldıkları tedaviler doğrultusunda genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım sürelerini değerlendirmeyi amaçladık.

4. GENEL BİLGİLER

A) EPİDEMİYOLOJİ

I) İnsidans:

Avrupa'da kolon ve rektum kanserleri her iki cinste de en sık görülen ikinci kanser türüdür (1). Her yıl 138.000 yeni tanı konmakta ve bu oran tüm kanserler içinde % 5'lik orana tekabül etmektedir (10, 11). Erkeklerdeki insidansı, bayanlardakinden 2 kat daha fazladır (11). Tüm kolon kanserlerinin 2/3'ü rektum, rektosigmoid ve sigmoid kolonda lokalize olup, 1/3'ü ise kolonun diğer bölgelerine yerleşmektedir (12). Rektum kanseri olgularının 2/3'ünü 65 yaş üzerindeki bireyler oluşturmaktadır ve 45 yaşın altında rektum kanseri seyrekir (1).

II) Sağkalım:

Avrupa'da, erişkin rektum kanserli hastalardaki göreceli sağkalım oranları 1990 - 1994 yılları arasında ilk bir yıl için % 75 ve beş yıl için % 48 olarak hesaplanmıştır (13). Bir yıllık sağkalım oranları rektum kanserli hastalarda kolon kanserlilere göre daha yüksek olup (% 75'e % 70), 5 yıllık sağkalım oranları ise benzerdir (% 48'e % 51). Uzak metastazı olan hastalarda 5 yıllık sağkalım % 35'lerde iken, lokal hastalıkta bu oran % 99'lara varmaktadır (14). Son yıllarda rektum kanserine bağlı ölüm oranları gittikçe azalmaktadır. Mortalitedeki azalmanın nedenleri multifaktoriyeldir (15);

- Çok sayıda hastanın premalign polipler açısından taranması ve gelişen teknikler,
- Semptom, bulgu ve tarama yöntemlerinin hasta ve hekimler arasında daha fazla bilinmesi,
- Tedavi modalitelerindeki gelişme.

B) ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

I) Diyet:

Kolorektal kanser sıklıkla sporadik olarak ortaya çıkmaktadır. Olguların ancak % 5'i kalıtsaldır (1). Çalışmalar, özellikle çevresel faktörlerin rektum kanseri gelişiminde oldukça etkili olduğunu, düşük riskli ülkeden yüksek riskli ülkelere göç eden bireylerde rektum kanseri görülme oranlarının göç edilen ülkelere oranlara vardığını göstermektedir. Bu çalışmalar; Çin ve Japonya'dan Hawaii ve ABD'ne veya güney Avrupa'dan Kuzey Avrupa'ya, Avustralya'ya ve İngiltere'ye göç edenler üzerinde yapılmıştır. Kolorektal

kanserlerin % 70'i nutrisyonel müdahalelerle engelenabilmektedir (1). Sebzeden zengin lifli beslenmenin kolorektal kanserde koruyucu özellikleri kanıtlanmıştır (1). Sebzelerin içinde bulunan karotenoidler, folat, askorbat, bioaktif bileşiklerin (fenoller, flavonoidler, izotiosianatlar ve indoller) antikarsinojenik etkileri bulunmaktadır. Yüksek düzeyde alkol alımı da kolorektal kanser riskini arttırmaktadır. Kırmızı et tüketimine bağlı kolorektal kanser riski artmaktadır. Bu, yağlı tüketime bağlı aşırı safra asidi üretimi ve etin pişirilmesi ile oluşan nitrozamin bileşiklerine bağlanmıştır (1).

II) Diyet dışı faktörler:

Kolorektal kanser gelişiminde etkili diyet dışı faktörler arasında tütün kullanımı, schistosoma sinensis ile maruziyet, kronik non steroid anti inflamatuvar (NSAİİ) ve aspirin kullanımı ve çeşitli genetik faktörler yer almaktadır (1). Sigara içimi, adenomatöz polip gelişimi ile yakın ilişkilidir. Erken yaşta sigaraya başlamanın kolorektal kanser riskini arttırdığına dair veriler bulunmaktadır (16). Kalın barsak kanseri tanısı konan erkek hastaların % 20'sinde sigara öyküsü bulunmaktadır (17).

Çinde *Schistosoma sinensis*'e maruziyet rektum kanseri gelişiminde önemli bir faktördür. *Schistosoma* öyküsü olan bireylerde rektum kanseri göreceli riski 8 olarak bulunmuştur (18).

Serviks kanseri nedeniyle radyoterapi alan bayan hastalarda, inflamatuvar barsak hastalığı olanlarda ve öyküsünde malignensi olanlarda kolorektal kanser riski artmıştır (1, 19, 20).

III) Genetik:

Kolorektal kanser gelişimi, ardışık gen kayıplarını içeren birçok basamaklı bir süreçtir. Moleküler biyoloji alanındaki hızlı gelişmeler, bu basamaklardaki genetik değişikliklerin tanınmasına olanak sağlamaktadır. Örneğin, DNA'nın in situ hidridizasyonu sayesinde FAP (Familial Adenomatöz Polipozis) tanısı bulunan 13 bireyde, FAP geninin (Adenomatöz Polipozis Koli (APC)) lokalizasyonu 5q21-q22 tespit edilmiştir (21). Volgenstein ve ark.'ları kolorektal kanser preparatlarındaki araştırmalarında 5q kromozom ve RAS onkogenindeki değişikliklerin erken dönemde etkili olduğunu göstermişlerdir (22). *RNAse protection assay* ve DNA hibridizasyon analiz teknikleri kullanılarak K-ras üzerinde de mutasyonlar tespit edilmiştir (23). Kromozom 18 üzerindeki delesyonlarda da maligniteye progresyon olduğuna dair veriler bulunmaktadır. Bu alan sıklıkla karsinomlarda ve ilerlemiş adenomlarda tespit edilmiştir, *fakat* erken adenomlarda oldukça nadirdir. Bu gen, *Deleted in Colon Cancer*

(DCC) olarak adlandırılır. Volgenstein ve arkadaşları kolon kanserinde *Mutated in Colon Cancer* (MCC) adını verdikleri dördüncü tümör supresör genini tanımlamışlardır. Bu gen 5q21'de lokalizedir ve sporadik kolorektal kanserinde fonksiyonel kaybı görülür (24).

Kolorektal kanserdeki genetik köken oranı, % 5-20 olarak belirtilmektedir. Herediter kolorektal kanserler; polipozis ve non-polipozis olarak iki grupta incelenmektedir (1).

a) Herediter polipozis kolorektal kanser (HPCC):

Çoğunlukla otozomal dominant geçişlidir. Familial adenomatöz polipozis (FAP), Gardner Sendromu, Peutz-Jeghers Sendromu, Turcot Sendromu ve Juvenil Polipozis sendromlarını içermektedir. Bu sendromlardan gelişen kanserler, sporadik vakalara göre daha genç yaşta ortaya çıkmaktadır (1, 25).

b) Herediter non-polipozis kolorektal kanser (HNPCC):

Kolon dışı kanserlerle birlikteliğine göre Lynch-1 ve Lynch-2 sendromu olarak ikiye ayrılmaktadır. Bu sendromdaki kanserlerin % 70'i proksimal kolonda yerleşmektedir. Senkron yada metakron kanserler görülebilir. Lynch-2'de ise endometrium, over, üreteropelvik karsinomlar, mide, pankreas, safra kesesi, deri ve yumuşak doku kanserleri gibi kolon dışı kanserlerin görülmesi armıştır (1). HNPCC tanısı için *International Collaborative Group on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Carcinoma*, Amsterdam kriterleri olarak bilinen bazı esaslar belirlenmiştir (1):

- Ailede biri yakın olmak üzere iki yada üç bireyde histolojik olarak gösterilmiş kolorektal karsinom vakası bulunmalıdır,
- Kolorektal karsinomlar en az iki jenerasyonda ortaya çıkmalıdır,
- Kolorektal kanserlerde biri ya da ikisi 50 yaşın altında tanı almış olmalıdır.

C) PATOLOJİ

Kolorektal kanserlerin en sık görülen tipi adenokarsinomlardır ve tüm olguların % 90-95'ini oluştururlar (26). Adenokarsinomların da % 20'si iyi diferansiye, % 60'ı orta diferansiye, % 15-20'si de az diferansiye karsinom olarak derecelendirilmiştir (27). Müsinöz tipte adenokarsinomlar kalın barsak tümörlerinin % 17'lik bölümünü oluşturmaktadırlar. Bu adenokarsinomlar tümör içinde büyük miktarda extraselüler müsin içeriklerinden dolayı bu şekilde adlandırılmışlardır. İntraselüler müsin nükleusun bir tarafına iten müsinöz karsinomların % 2-4'lük kısmını da "taşlı yüzük hücreli karsinom" adı verilen tip oluşturmaktadır. Bazı taşlı yüzük hücreli tümörler, mukoza tutulumu olmadan intramural yayılım özelliği göstererek linitis plastica'ya benzer görünüm oluşturabilmektedir.

Diğer nadir epitelyal tümör tipleri, skuamöz hücreli karsinom ve adenoskuamöz karsinomlardır. Ayrıca herhangi bir glandüler yapı veya müköz sekresyon içermeyen undiferansiye kanser tipleri de bulunmaktadır. Bunlar, carcinoma simplex, medüller karsinoma ve trabeküler karsinomlardır.

D) KLİNİK BULGULAR

Rektum kanseri tanısı, hasta semptomlar ile başvurduğunda ya da tarama programında iken konabilmektedir. Obstrüksiyon veya perforasyon harici tanı konan hastalarda semptomların süresi ile prognoz arasında bir korelasyon yoktur. Çünkü erken rektum kanserinde herhangi bir semptom olmayabilir. Rektum tümörlerinde özellikle dışkılama alışkanlığında değişiklik (konstipasyon, diyare, konstipasyon-diyare), taze kırmızı renkli kanama, tam boşalmama hissi, dışkı çapında incelme ve ileri dönemlerde obstrüksiyon görülebilmektedir. Bazı vakalar rektum bölgesinde veya tümörün invazyonu dolayısıyla sakral bölgede ağrı ile başvurabilmektedir (1).

E) EVRELEME

Tedavi kararında sıklıkla Dukes veya Modifiye Astler-Coller (MAC) sınıflaması kullanılmaktadır (26). Evrelemede tercih edilen sıklıkla TNM sınıflamasıdır (28-31).

TNM çift taraflı bir sistem olup klinik (tedavi öncesi) ve patolojik (cerrahi sonrası histopatoloji) evrelemeyi içermektedir. Tablo 1’de TNM sınıflaması gösterilmiştir.

Tablo 1: Rektum tümörlerinde TNM sınıflaması

<i>Primer tümör (T):</i>
• TX: Primer tümör tespit edilemedi.
• T0: Primer tümör ile ilgili kanıt yok.
• Tis: Karsinoma <i>in situ</i> : intraepitelial veya lamina propriaya invazyon.
• T1: Submukozaya kadar invazyon
• T2: Muskularis propriaya invazyon.
• T3: Subserozaya kadar invazyon yada peritona ulaşmadan perikolik veya perirektal dokulara invazyon.
• T4: Tümör direkt olarak diğer organları invaze etmiş veya visseral peritonda strüktür yada perforasyona neden olmuş.

<i>Bölgesel lenf nodları (N):</i>					
• NX: Bölgesel lenf nodları tespit edilemedi.					
• N0: Lenf nodu metastazı yok.					
• N1: 1-3 arası lenf nodu metastazı olması.					
• N2: 4 ve üzerinde lenf nodu metastazı olması.					
<i>Uzak metastaz (M):</i>					
• MX: Uzak metastaz tespit edilmedi.					
• M0: Uzak metastaz yok.					
• M1: Uzak metastaz var.					
<i>Evre</i>	<i>T</i>	<i>N</i>	<i>M</i>	<i>Dukes</i>	<i>MAC</i>
0	Tis	N0	M0	-	-
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	B1	B1
IIA	T3	N0	M0	B2	B2
IIB	T4	N0	M0	B2	B3
IIIA	T1-4	N1	M0	C	C1
IIIB	T3-4	N1	M0	C	C2/C3
IIIC	Herhangi T	N2	M0	C	C1/C2/C3
IV	Herhangi T	Herhangi N	M1	D	D

F) PROGNOZ

Hastalık kalın bağırsakta lokalize ise sıklıkla tedavi, küratif olmaktadır. İlk planda radikal rezeksiyon şansı olan hastalarda kür oranı % 50'lerdedir (28, 30). Cerrahi sonrası rekürrens en büyük problemdir ve en sonunda ölüme sebep olur. Rektum kanserinin prognozu açıkça tümörün kalın barsak duvarına penetrasyonunun derecesi, nodal tutulumun varlığı ve sistemik metastaz ile ilişkilidir. American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından tanımlanan TNM evreleme sistemi de bu bulguları yansıtmaktadır (8). 5 yıllık genel sağkalım evre 1 hastalarda % 90'dan fazla iken, evre 4 hastalarda % 10'dan azdır (32, 33).

Tablo 2: Evrelere göre sağkalım oranları

Evre	5 yıllık sağkalım
Evre 1	> % 90
Evre 2A	% 60 - 85
Evre 2B	% 60 - 85
Evre 3A	% 55 - 60
Evre 3B	% 35 - 42
Evre 3C	% 25 - 27
Evre 4	% 5 - 7

Konuyla ilgili diğer parametreler ise; yaş, damar invazyonunun varlığı, yüksek tümör derecesi, lenfoid inflamatuvar yanıt, rezeksiyon marjinlerinde tümör varlığı etkilidir (9). Yetersiz sayıda lenf nodu incelemesi de hastalarda artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (34). National Cancer Data Base'den 35.787 T3N0'lı hastanın analizinde, 5 yıllık sağkalım, incelenen lenf nodu sayısı ile korele bulunmuştur. (1-7 LN % 69; 8-12 LN % 78; >13 LN % 85) (34). Suboptimal sayıda lenf nodu incelenmesi, ya tam tamamlanmamış operasyonu ya da patolojik preparatının yetersiz incelenmesini yansıtır. Bu da tümörün yanlışlıkla bir alt evreye koyulmasına neden olmaktadır. Yetersiz evreleme de adjuvan tedaviden sonra daha fazla relaps oranlarına yol açmaktadır. Günümüz verilerine göre, doğru kolorektal kanser evrelemesi için 12 yada daha fazla lenf nodu incelenmesi gerektiği belirtilmektedir (35, 36). Bağırsak perforasyonu ve obstrüksiyonu ile tedavi öncesi yüksek CEA (Carcinoembriogenic antigen) düzeyi de klinik olarak kötü prognoz kriterlerindedir (8). Yaşın 70'in üzerinde olması standart tedavi için kontrendikasyon oluşturmamaktadır, bu yaş grubunda da diğer popülasyonlarla benzer şekilde yaşam süresine ulaşılabilir (37).

DCC kaybı, DNA aneuploidisi, tümörün müsin üretmesi kötü prognostik faktörler olarak sayılabilir (38, 39).

Tablo 3: Kolorektal kanserlerde tam cerrahi rezeksiyon sonrası kötü prognoz kriterleri

Tümörün barsak duvarına penetrasyonu (T4)
Bölgesel lenf nodu tutulumu
4 veya üzerinde bölgesel lenf nodu tutulumu
12 lenf nodunun altında inceleme
Histolojide kötü diferansiyasyon
Lenfovasküler invazyon
Perinöral invazyon
Preoperatif CEA düzeyinin > 5 ng/ml
Barsak obstrüksiyonu
Barsak perforasyonu
Cerrahi sınırlarda tümör invazyonu
Spesifik kromozomal delesyonlar (ör; 18 q'nun hetrozigotisesinin kaybı)

G) TEDAVİ

Lokalize rektum kanserli hastaların tedavisi için ana unsur, mümkün isse kesinlikle cerrahi eksizyondur. Rektum kanserinin cerrahi tekniği ve zamanı daha çok cerraha bağlıdır ve her hasta için birkaç faktör incelenmektedir:

- Lezyon lokalizasyonunun anal kanal ile ilişkisi
- Çevre dokulara fiksasyonu
- Büyüklüğü
- Lümen yayılımı
- İnvazyon derinliği ve nodal içeriği

Kürabl kolonik lezyonlar için ABD de standart tedavi; patolojik evresine göre sadece cerrahi ve adjuvan sistemik kemoterapidir (KT) (40, 41). Rektum kanseri hastalarında, adjuvan radyoterapi (RT) lokal hastalık kontrolünde tedaviye eklenmiştir (2-4). Adjuvan RT kolon kanserinde yaygın değildir. Martenson'un randomize çalışmasında; adjuvan kemoradyoterapinin (KRT) adjuvan KT'ye karşı yararı gösterilememiştir (42).

I) CERRAHİ TEDAVİ

Geleneksel olarak; tümör ile ilişkili faktörlere göre sfinkter koruyucu low-anterior rezeksiyon (LAR) ya da abdominoperineal rezeksiyon (APR) uygulanmaktadır. Total mesorektal eksizyon (TME), tümörün *en bloc* bölgesel lenfatikler ve veniyle birlikte mesorektumun çıkarılma tekniğidir. Bu cerrahi teknik, *en bloc* mesorektum ve rektum boyunca cerrahi kesi tekniğidir (43). Bu yöntem, minimal rezidüel nodal doku, maksimal sirkumfarensiyel cerrahi sınır sağlar. Heald ve ark.'ları sadece TME cerrahisi yapılan 519 hastada 10 yılda % 8 oranında lokal başarısızlık olduğunu rapor ettiler (44). LAR cerrahisinde, teknik olarak TME yöntemi kullanılır. Fakat alt rektum tümörlerinde (anal sınırdan 0-5 cm) sıklıkla iyi cerrahi sınır ile sfinkteri koruyabilmek güçtür. Bu durumda APR uygulanır. Genellikle bu teknikler; dokunun lenf nodu ile ilişkisi ve cerrahın yeterli cerrahi sınırı elde etmesine ve biraz da morbiditeye bağlıdır (45). Alt rektum tümörlerinin cerrahi teknikle ilişkisiz olduğuna karşı çıkılmaktadır (46). Bu tümörlerde bağırsak perforasyonu ve yüksek pozitif cerrahi sınır oranları yüzünden daha yeni rejeksiyon stratejileri geliştirilmesi önerilmektedir (47).

II) KONKOMİTAN KEMORADYOTERAPİ

a) Adjuvan Kemoradyoterapi

Rezektabl, lokal ileri, non-metastatik rektum kanserli adjuvan KRT verilen hastalarla yalnızca cerrahi yapılan hastalar karşılaştırılmıştır. Bu tedavi sonuçlarında, genel sağkalım yararı net değilken, lokal tümör kontrolü de sınırlı bulunmuştur.

Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) çalışmasında; hastalar sadece cerrahi, cerrahi ve adjuvan RT, cerrahi ve adjuvan 5-FU/methyl CCNU (semustin) kemoterapisi, cerrahi ve adjuvan RT ve konkomitan 5-FU/semustin kemoterapisi olarak randomize edilmiştir (48). Hastalısız ve genel sağkalımda KRT alan hastalarda sadece cerrahi yapılan gruba göre istatistiksel olarak önemli avantaj gösterilmiştir.

North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) çalışmasında hastalar adjuvan RT yada 5 FU/semustin kemoterapisi ile KRT tedavisi olarak randomize edilmiştir. Lokal başarısızlık, hastalısız ve genel sağkalımda KRT grubu daha üstün bulunmuştur (49). Çalışma sadece cerrahi yada sadece kemoterapi kolu olmaması nedeniyle eleştirilmiştir. 1990'da, kolon ve rektum kanserli hastaların adjuvan tedavisinde Konsensus Geliştirme Konferansı'nda, GITSG ve NCCTG experleri tarafından, lokal ileri rektum kanserli hastaların standart tedavisi; 5 FU bazlı KT ve pelvik RT kombine edilmesi olarak kabul edilmiş. Semustin'nin lökomojenik riski nedeniyle, GITSG ve Intergrup; 5-FU ve 5-FU + semustin'i

randomize etmişlerdir (50). Diğer çalışmalarda da semustin eklenmesinin sağkalıma katkısı olmadığı görülmüştür.

National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol (NSABP) R-02 çalışmasında, postoperatif KRT alan hastalarda lokal kontrolde gelişme görülürken, kümülatif lokorejyonel rekürrens insidansı 5 yılda % 13 den % 8'e azalmış. Fakat hastaliksız ve genel sağkalımda ilerleme görülmemiştir (51). Ardından Intergrup 0114; 1.695 lokal ileri rektum kanserli hastaya postop 2 siklüs KT, KRT ve sonra 2 siklüs KT verilmiş. KT rejimleri; 5-FU, 5-FU + lökovorin, 5-FU + levamizol, 5-FU + lökovorin + levamizol düzenlenmiştir. Lokal kontrol, hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım tüm kollar arasında benzer bulunmuştur (52). 0114 çalışması ile diğer KT rejimlerinin sadece 5-FU ya üstünlüğünün desteklenmediği belirtilmiştir.

O'Connell ve ark.'nın intergrup 864751 araştırmasında ise, RT boyunca venöz KT infüzyonu uygulanmış. Önce 2 siklüs 5-FU bolus, sonra KRT verilmiş. RT boyunca uzamış 5-FU infüzyonu (PVI), bolus 5-FU ile randomize edilmiştir. PVI - 5-FU alan grupta relaps intervalleri daha uzun ($p=0,01$) ve sağkalım daha iyi bulunmuş ($p=0.005$) (53). Bu stratejiyi Intergrup 0144'de çalışmıştır. Bu çalışmada non-metastatik T1-2N+ ve T3-4N0 hastalar 3 kola ayrılmış. Kol-1'e Intergruptan O'Connell PVI rejimi olan önce 2 siklüs 5-FU bolus ve sonra RT boyunca PVI - 5-FU KRT'si verilmiştir. Kol-2'ye önce sadece PVI - 5FU, sonra RT boyunca PVI - 5-FU kemoterapisi; kol-3'e de önce 2 siklüs 5-FU + lökovorin + levamizol sonra eşzamanlı bolus 5-FU ve lökovorinli RT verilmiş. İlginç olarak 3 grup arasında hastaliksız sağkalım ya da genel sağkalım, lokorejyonel başarısızlık açısından fark bulunmamıştır. Fakat hematolojik toksisite bolus verilen kolları daha yüksek bulunurken, lokorejyonel başarısızlık tüm gruplarda daha düşük saptanmıştır (54).

Tablo 4: Randomize Adjuvan Kemoradyoterapi Çalışmaları

Çalışma	Hasta Sayısı	Çalışma Düzeni	Lokal Başarısızlık	Sağkalım
GITSG (48)	202	Gözlem RT 5-FU/Semustin RT+5-FU/Semustin	% 24 % 20 % 21 % 11	% 32 % 43 % 46 % 56
NCCTG(49)	204	RT RT+5-FU/Semustin	% 25 % 14	% 48 % 58
NSABP R-02(51)	694	5-FU RT+5-FU	% 13 % 8	% 58 % 58
INT 0114(52)	1696	Bolus 5-FU 5-FU+Lökovorin 5-FU+Levamisol 5-FU+Lökovorin+Levamisol		% 78 % 80 % 79 % 79
INT 0144(54)	1917	Bolus/PVI 5-FU+RT PVI 5-FU/PVI 5-FU+RT Bolus5FU+lökovorin+levamisol/ bolus 5-FU+lökovorin+RT	% 8 % 5 % 7	% 68 % 71 % 68

Özetle, bazı sitotoksik ajanlar radyosensitizan olarak görev yapmaktadır ve RT'nin sitotoksik etkilerini artırmaktadır. Adjuvan tedavi olarak kullanıldıklarında, kombine KRT tek başına RT ile karşılaştırıldığında; lokal rekürrens oranını azaltmakta ve yaşam süresini artırmaktadır. Ayrıca KT, mikrometastazlar üzerinde de etkilidir ve bu sayede uzak metastaz sıklığını azaltmaktadır. Bunun yanında sitotoksik ajanlar, özellikle ince barsaklar üzerinde olmak üzere RT'nin yan etkilerini artırmaktadır. Çeşitli ilaçlar kullanılmıştır, fakat 5-FU halen ana ilaç olma özelliğini korumaktadır. Sitotoksik ajanlar, RT ile birlikte uygulanmaktadır, fakat halen daha optimal bir tedavi şeması belirlenememiştir. Bu hususta, infüzyonel 5-FU uygulamasının bolus tarzında 5-FU uygulamasından daha etkili olduğu gösterilmiştir (53).

b) Neoadjuvan Kemoradyoterapi

Rezektabl rektum kanserli hastalara preop yada postop RT uygulanması ile lokal kontrol sağlanmaktadır (48, 55, 56). Preop tedavide, postop tedaviye göre daha iyi tolerabl ve lokal kontrol avantajı rapor edilmiştir (57). Preop RT, operasyon alanının temizlenmesi ve sfinkter koruyucu cerrahi olasılığını arttırmak için düşük evre tümörlerde potansiyel avantaj sağlar. Son zamanlarda preop RT çalışmasının meta-analizinde, yalnızca cerrahi grubuna göre preop

RT alan grupta genel sağkalım, hastalıksız sağkalım ve lokal kontrolde ilerleme belirtilmektedir (58).

Swedish Rectal Cancer Trial ile, T1-3 rektum kanserli 1.100 hastada sadece cerrahi grubu, preoperatif RT grubuyla karşılaştırılmıştır. Preop RT grubunda, lokal tümör kontrolü ve 5 yıllık genel sağkalımda ilerleme görülmüştür (% 89 - % 73 ve % 58 - % 48, p=0.004). Fakat bazı non-TME tekniği ile opere edilen hastalarda daha yüksek lokorejyonel rekürrens oranları görüldüğünden, bu çalışma eleştirilmiştir (59).

Dutch Colorectal Cancer Group, preop RT'li olan ve olmayan TME yapılan 1.861 hastayı randomize etmiştir. Radyoterapi (total 25Gy, 500cGy 5 fraksiyon) verilen grupta 2 yılda lokal rekürrens riski % 8.2 den % 2.4 e düşmüştür (p<0.001) (60).

RT ile uygulanacak KT'nin zamanı tartışmalıdır. Gerard ve ark.lokal ileri 733 hastada sadece RT (45 Gy/25 fraksiyon) karşı, ve RT'nin 1-5 hafta boyunca 1-5 günde bolus 5-FU (350mg/m²) ve folinik acid (20mg/m²) ile uygulanmasını karşılaştırılmıştır. Kollar arasında sağkalım farklı değildir. KRT verilen hastalarda patolojik tam yanıt % 11.4 iken, sadece RT alanlarda % 3.6 bulunmuştur (p=0.0001). Lokal başarısızlık sadece RT alanlarda % 16.5 iken, kemoradyoterapi hastalarında % 8.1'dir. Kombine modalitede toksitenin de daha yüksek olduğu görülmüştür (61). Bosset ve ark.'nın 1011 hastalık randomize çalışmasında lokal ileri rektum kanserini 4 kola ayırmıştır. Bütün hastalara (45 Gy at 1.8Gy her gün) standart pelvik RT verilmiştir. Hastalar sadece RT, preoperatif 5-FU + lökovorinli KRT, preoperatif RT ve postoperatif KT, preoperatif KRT ve postoperatif KT olarak randomize edilmiştir. Preop RT'ye KT eklenenlerde sağkalım farklı bulunmamıştır. Bununla birlikte, lokal kontrolde ilacın uygulama zamanına bakılmaksızın kemoterapi eklenenlerde daha fazla bulunmuştur (% 7.6, % 9.6 ve % 17.1) (62).

Özetle, neoadjuvan hipofraksiyonel RT, TME sonrası lökorejyonel hastalık kontrolünü sağlar. Preoperatif konvansiyonel RT ve 5-FU bazlı KT ise yalnız RT alanlardan lokal kontrolde daha avantajlı olduğundan sıklıkla tercih edilir.

c) Adjuvan ve Neoadjuvan Kemoradyoterapi

NSABP R-03 randomize çalışmasında, 5-FU bazlı KRT preoperatif ve postoperatif verilmiştir. Hastalıksız sağkalım iki grup arasında benzer bulunmuş ve preoperatif tedavi kolundaki hastalar için sfinkter koruyucu cerrahinin avantajlı olduğu sonucuna varılmıştır (63).

Son zamanda tamamlanan *German Rectum Trial Group* çalışmasında, evre 2 ve evre 3 hastalara konvansiyonel RT ve eş zamanlı 5-FU bazlı KT hem preop hem postop verilmiştir.

Preoperatif KRT'nin sfinkter koruyucu cerrahi oranlarını iki kat arttırdığı, bununla birlikte lokal rekürrens, akut toksisite, ve uzun dönem toksisite oranlarını azalttığı görülmüştür. Ayrıca; hastalısız sağkalım veya genel sağ kalım süreleri arasında gruplar arasında bir farklılık tespit edilememiştir (27).

Tablo 5: Evre II ve III rektum kanserli hastalarda preoperatif ve postoperatif KRT'nin etkinlik ve güvenilirliğinin karşılaştırılması

Tedavi kolu	Genel sağ kalım	Hastalısız sağkalım	Lokal rekürrens	Akut toksisite	Uzun dönem toksiste	Sfinkter koruyucu cerrahi
Preoperatif (%)	76	68	6	27	14	39
Postoperatif (%)	74	65	13	40	24	19
P değeri	0.80	0.32	0.006	9.001	0.01	0.004

Böylece lokal ileri rektum kanserli hastalarda preoperatif KRT'nin postoperatif uygulamaya göre daha iyi lokal kontrol sağladığı görülmüş. Ayrıca, operasyon sırasında tümör yayılımı azaltmakta, daha az akut ve geç toksisite görülmekte ve uzun dönem konvansiyonel RT alanlarda sfinkter korunması daha iyi oranlarda olmaktadır (64). Uzun dönem uygulanan RT rejimlerinin rektum tümör boyutunu azalttığı, fakat kısa dönem rejimlerin ise bunu sağlamadığı görülmüştür. Bu yüzden lokal ileri kanserlerde uzun dönem uygulamalar uygundur. Bu uygulamanın dezavantajları ise erken evre hastalığa veya fark edilmemiş metastatik hastalığa potansiyel olarak fazla tedavi verilmesidir. Standart uygulama (45-55 Gy, 4-6 haftalık uygulama ardından 6-8 hafta sonra cerrahi) ile amaç lokal ileri hastalıkta evreyi geriletme ve sfinkter fonksiyonunun korunarak radikal cerrahiye olanak sağlamaktır (65, 66). Daha düşük postoperatif komplikasyonlar ve maksimum terapötik etki için optimal cerrahi tedavi süresi RT'den 4-6 hafta sonra olarak belirlenmiştir. İsviçre grubu tarafından yüksek doz kısa süreli farklı bir RT tedavisi değerlendirilmiştir (5 Gy günlük, 5 gün, 1 hafta sonra cerrahi tedavi). Patolojik yanıtlar ve genel sağ kalım üzerinde olumlu sonuçlar elde edilmiş, fakat daha uzun dönem barsak disfonksiyonu görülmüştür (59).

Lokal ileri hastalık için halen devam eden, NASBP R-04 /Intergrup çalışmasında, hastalar dört preoperatif tedavi grubuna ayrılmıştır. Grup 1, PVI-5FU ve eşzamanlı RT; grup

2'de grup 1'e haftalık oksaliplatin eklenmiş, grup 3'e kapesitabin + RT; grup 4'e de grup 3'e haftalık oksaliplatin eklenmiş. Bu çalışmanın primer amacı; preoperatif oral kapesitabin + RT alan hastalardaki lökorejyonel relaps oranını infüzyonel 5-FU ve oksaliplatin verilenlerle verilmeyenleri karşılaştırmaktır. 1600 hastalık çalışmanın yaklaşık olarak 3-4 yılda tamamlanması beklenmektedir.

III) ADJUVAN KEMOTERAPİ

Rektum kanserinin lokal rekürrensi sıklıkla inkürablardır. Bununla birlikte hastaların yaşam kalitesini oldukça etkilemektedir. Bu yüzden rektum kanserinde cerrahın becerisi kolon kanserlerinden daha önemlidir.

Adjuvan tedavinin amacı, metastatik hastalık gelişmesini azaltmak ve kanserden ölümlerin azalmasını sağlamaya çalışmaktır. Adjuvan tedavi, yüksek riskli hasta grubuna önerilmektedir. İlk problem de bu yüksek riskli hasta grubunu belirlemektir. Yüksek riskli grupla düşük riskli grubu birbirinden ayıran çizgi ise neoplazinin kalın barsak duvarında serozaya olan penetrasyonu şeklinde belirlenmektedir. Genel olarak Dukes B1 lezyonları düşük risk olarak kabul edilirken, B2 sıklıkla adjuvan tedaviyi hak eden lezyonlar olarak görülmektedir.

İkinci problem de; tedavi rejiminin bireysel olarak hastanın karakteristiğine göre belirlenmesidir. Burada üzerinde en çok durulan konulardan biride hastanın yaşıdır. Kolorektal kanser ile başvuran hastaların ortalama yaşı 72'dir, bununla birlikte adjuvan tedavilerle ilgili çalışmaların yaş ortalaması 63'tür. 70 yaşın üzerinde ancak % 10'luk hasta grubu klinik çalışmalara alınmaktadır. 70 yaşın üzerinde radikal olarak rezeksiyon uygulanan yüksek riskli bir hasta bireyle karşılaşıldığında şunları unutmamak gerekir:

- a) Yetmiş yaşın üzerindeki sağlıklı erkek bireylerde yaşam beklentisi ortalama 8 yıl, bayanlarda 14 yıldır.
- b) Yetmiş yaşın altındaki ve üstündeki bireylerde toksisite oranları benzerdir.
- c) Genel popülasyona göre adjuvan tedavinin etkinliği benzerdir.

Günümüzde; evre 2 ve 3 rektum kanserli hastalarda adjuvan KT için standart tedavi 5-FU bazlı KT rejimleridir.

Fluorourasil, timidilat sentetazı inhibe ederek deoksiüridik asitin timidilik asite dönüşümünü önleyen bir antimetabolittir. Fluorourasil yüksek kan düzeylerinde G1-S fazında, düşük kan düzeylerinde ise G2-M fazında sitotoksik etki göstermektedir (67). Hem bolus hem de infüzyonel uygulamanın beraber uygulandığı rejimler, bu dual etkiyle daha etkili olabilmektedir. 5-FU nun yarılanma ömrü 8-14 dakika kadar kısadır (68). PVI tedavisiyle

daha fazla tümör hücresinin 5-FU ile temas etmesi sağlanmaktadır (6). Bolus uygulamalarda 5-FU, RNA sentezini inhibe ederken, PVI uygulamasında timidilat sentetazın inhibisyonu meydana gelmekte ve daha sitotoksik bir etki oluşabilmektedir (7). İnfüzyonel uygulamalarda 5-FU dağılımı bolus uygulamaya göre daha fazladır ve myelosupresyondan stomatit ve el-ayak sendromuna kadar değişik toksisiteler sınırlı derecelerde olabilmektedir. Bu toksisite profilindeki değişkenlik bolus infüzyon sonrasındaki kemik iliğindeki 5-FU konsantrasyonunun infüzyonel uygulamalara göre daha yüksek olmasıdır. Ayrıca, PVI tedavisi ile 5-FU daha yüksek dozlarda uygulanabilmektedir (6). Bu verilerin ışığında hem bolus hem de infüzyonel tedavinin aynı anda uygulandığı rejimler geliştirilmiştir. Bunlardan birisi De Gramont rejimidir. (LV 5-FU2: lökovorin 200 mg/m²; 2 saatte 1.-2. günlerde, bolus 5-FU 400 mg/m²; 1.-2. günlerde, 22 saatlik 5-FU 600 mg/gün infüzyonu; 1.-2. günlerde 2 haftada 1. Bu rejim ayrıca basitleştirilmiştir (lökovorin 400 mg/m² 1. gün, bolus 5-FU 400 mg/m² 1. gün, sürekli 46 saatlik 5-FU 2400 mg/m² infüzyonu 1. gün her iki haftada bir). İleri evre kolorektal kanser hastalarında Mayo rejimi (5-FU 425 mg/m² ve 20mg/m² lökovorin 5 gün, 4-5 haftada bir) ile karşılaştırılmıştır. Tümör cevabı Mayo tedavisinde % 14,4, De Gramont rejiminde ise % 32,6 olarak saptanmıştır. Ortalama yaşam süresi 62 haftaya karşın Mayo rejiminde 56.8 hafta saptanmıştır. Grade 3-4 toksite Mayo tedavisinde % 23,9 iken De Gramont rejiminde % 11,1 olarak bulunmuştur (69).

Bolus uygulamaya göre toksite ve etkinlikte belirgin avantajlarına rağmen infüzyonel tedavide bazı yan etkiler bolus uygulamaya göre daha belirgin olarak görülmektedir. Ciddi yan etkilerinden birisi 5-FU'in endotel hasarı yapmasına bağlıdır (70). Bu hasar trombojenik etki ile 5-FU'in kardiyak yan etkilerinden sorumludur (71, 72). Periferik yolla verildiğinde endotel hasarına bağlı damar değişiklikleri infüzyonel tedavinin santral yolla verilmesi esasını oluşturur.

Oksaliplatin; diaminosikloheksan platin bileşiği olup DNA replikasyonu ve selüler apoptozu bozarak etkilidir (73, 74). Preklinik çalışmalarda kolorektal kanser hücreleri üzerinde hem tek başına hem de fluorourasille sinerjistik etki gösterdiği görülmüştür (74, 75) ve bu etkisinin timidilat sentetaz üzerinde *down*-regülasyonla yaptığı düşünülmektedir (76). Metastatik kolon kanserlerinde tek başına oksaliplatinin sınırlı etkileri olmasına karşın, fluorourasil ve lökovorinle birlikte daha etkili olduğu gösterilmiştir (77-80). Yapılan faz 3 klinik çalışmalarda infüzyonel fluorourasille ve lökovorinle yanıt oranlarında ve hastalısız sağ kalımda olumlu sonuçlar elde edilmiştir (79, 80). Oksaliplatinle ilişkili primer toksik etkiler ise kümülatif ortaya çıkan soğukla alevlenen el ve ayaklarda parestezi ile giden sensoriyel nöropatidir.

Metastatik kolorektal kanser kemoterisinde oksaliplatin, infüzyonel 5-FU ve lökovorin (FOLFOX) kombinasyonu verilmektedir. Acaba metastatik hastalıkta etkinliği gösterilen bu rejimin adjuvan tedavide etkinliği var mıdır sorusu araştırılmaya başlanmış ve bununla ilgili iki klinik çalışma yapılmıştır:

Birinci çalışma; *Multicenter International Study of Oxaliplatin/Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC)* dir. Evre II ve III küratif rezeksiyon uygulanan kolon kanserli (evre 2 (% 40) ve evre 3 (% 60)) 2.246 hasta 6 ay süre ile infüzyonel 5-FU ve lökovorin tedavisi almak üzere oksaliplatinli ya da Oksaliplatinsiz olarak randomize edilmiştir. Primer sonlanım hastaliksız sağ kalım süresi olarak alınmıştır. Ortalama 49 aylık izlemden sonra, 4 yıl hastaliksız sağkalım evre 3 hastalarda istatistiksel olarak daha üstün olduğu görülmüştür. (% 69,7'ye karşı % 61) (5, 81). 3 yıllık sağkalım ise % 78,2'ye karşı % 72,9 bulunmuş. Fakat evre 2 hastalarda istatistiksel yarar gösterilememiştir.

37.9 aylık ortalama izlem süresi sonunda ise FOLFOX grubundaki 237 hastada, 5-FU + lökovorin grubunda ise 293 hastada rekürrens görülmüştür (% 21,1'e % 26,1; rekürrens için risk oranı 0.77; p=0.002).

İkinci çalışma; NSABP C-07 çalışmasında 2407 evre 2 (% 29) yada evre 3 (% 71) kolon kanserli hastaya adjuvan 5-FU + lökovorinli Roswell Park rejimi oksaliplatinli ve oksaliplatinsiz olarak verilmiştir (85 mg/m² 8 haftada bir 1, 3, 5. haftalarda). Ortalama 34 ay izlendikten sonra 3 yıllık sağkalım oksaliplatinli grubunda daha üstün görülmüş (% 76,5'a karşı % 71,6; p=0.004) ve MOSAIC çalışması ile benzer bulunmuştur. Bu benzerlik oldukça dikkati çekmiştir. Çünkü NASBP'deki bolus 5-FU uygulaması; MOSAIC çalışmasındaki infüzyonel 5-FU ya tercih edilebilmektedir (5).

Her iki çalışmada da artmış tedavi ilişkili toksisite raporlanmıştır. MOSAIC çalışmasında derece 3-4 nötropeni, FOLFOX alan grupta daha yaygın bulunmuştur (% 41,1 e karşı % 4,7). Buna karşılık nötropenik ateş ise her iki grupta oldukça az görülmüştür (% 1,8'e karşı % 0,2). Derece 3 parestezi de FOLFOX alan grupta daha fazla görülmüş (% 12,4'e karşı % 0,2) Fakat tedavinin tamamlanmasından 12 ay sonra hastaların sadece % 1'inde raporlanmıştır. NASBP protokünde oksaliplatin alan hastalarda da nörotoksosite ilişkili ağrı ve günlük yaşam aktivitesinde kısıtlanma oranları daha yüksek bulunmuştur (Derece 3 *National Cancer Institute* nörotoksosite skalası, % 8 e karşı % 1). Bu hastaların % 0,5'inde tedavi tamamlandıktan 1 yıl sonra dirençli nörotoksosite görülmüştür. Ek olarak NASBP çalışmasında 5FU + lökovorine eklenen oksaliplatin alan grupta artmış gastrointestinal toksisite raporlanmıştır (5).

Hastaların çoğunda ölüm, hastalık rekürrensinden kaynaklanmıştır. MOSAIC ve NASBP C-07 çalışmaları; 5FU + lökovorine, oksaliptatin eklendiğinde daha iyi hastaliksız sağkalım sağlandığını göstermiş fakat genel sağkalım yararları henüz bu iki çalışmada da gözlemlenmemiştir (Tablo 6).

Tablo 6: Rezeksiyon uygulanmış evre II ve III kolon kanserli hastalarda adjuvan fluorosil, lökovorin ve oksaliptatinin etkinliği.

			3 yıllık hastaliksız sağ kalım		3 yıllık genel sağ kalım	
Çalışma	Tedavi kolu	Hasta sayısı	Yüzde	p değeri	Yüzde	p değeri
MOSAİC	FOLFOX*	1123	78.2	0.002	87.7	Anlamli değil
	LV5FU2**	1123	72.9	-	86.6	
NSABP C-07	FLOX***	1200	76.5	0.004	yayınlanmadı	
	ROSWELL PARK****	1207	71.6	-	yayınlanmadı	

*FOLFOX: Lökovorin 200mg/m² 2 saatte 1.ve 2.günlerde, eş zamanlı oksaliptatin 85mg/m² 1.günde, 400mg/m² fluorourasil 400mg/m² ardından 600mg/m² fluorourasil 1.ve 2.günde 22 saat boyunca devamlı infüzyon, 14 günde bir.

**LV5FU2: Lökovorin 200mg/m² 2 saatte, ardından 400mg/m²2 fluorourasil bolus ve 600mg/m² 22 saat boyunca devamlı infüzyon 1.ve 2.günlerde, 14 günde bir.

***FLOX: Fluorourasil 500mg/m², lökovorin 500mg/m² 6-8 haftada bir ve oksaliptatin 85mg/m² 8 haftada bir 1,3,5.haftalarda.

****Roswell Park: Fluorourasil 500mg/m², lökovorin 500mg/m² 6-8 haftada bir.

Sonuç olarak; rektum kanserlerinin adjuvan kemoterapi tedavisinde Evre 2 (T3-T4, N0) hastalara infüzyonel yada bolus 5-FU bazlı rejimleri uygulanmakta, lenf nodu tutulumu olan lokal ileri Evre 3 (T1-4, N1-2) hastalara da oksaliptatinli rejimler önerilmektedir.

5.HASTALAR VE YÖNTEMLER

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'na Ocak 2002 - Ağustos 2007 tarihleri arasında neoadjuvan ve adjuvan tedavi almak için başvuran rektum kanserli hastalar incelendi. Hastalar ile ilgili verilere, hastane bilgisayar sistemi ve bölüm dosyalarının retrospektif olarak incelenmesiyle ulaşıldı. Uzun süredir kontrole gelmeyen hastaların bilgilerine evlerine telefon edilerek ulaşıldı ve genel sağkalım verileri, 30 Haziran 2008 tarihi itibarıyla güncelleştirildi.

Tedavi

Hastalara standart olarak neoadjuvan kemoradyoterapi ardından 4-8 ay sonra cerrahi tedavi uygulandı. Bunun ardından 3-8 hafta sonra adjuvan kemoterapi başlandı. Adjuvan kemoterapi endikasyonu olarak postop değil, kemoradyoterapi öncesi klinik evre esas alındı.

Neoadjuvan kemoradyoterapi sırasında, radyoterapi standart olarak 25 gün boyunca günde 180 cGy eksternal olarak uygulandı ve beraberinde 225 mg/m²/gün 5-FU sürekli infüzyon olarak uygulandı. Preop radyoterapi almadan elektif olarak ya da acil nedenle opere olan hastalara kemoradyoterapi adjuvan olarak postop uygulandı.

Cerrahi sonrası ise hastaların biri dışında (oral kapesitabin) hepsine adjuvan olarak iki farklı infüzyonel KT rejiminden biri uygulandı (modifiye De Gramont, FOLFOX). Özellikle ileri yaşlı, performans durumu düşük ya da oksaliptatinin Türkiye'de temin edilebildiği 2005'ten önce tedavi alan hastalara FOLFOX uygulanmadı.

İnfüzyonel tedavi alan bu hastalara kalıcı santral damar yolu sağlamak amacıyla kalıcı katater (Hickman tipi ya da ciltaltı rezervuarlı port) takıldı. Sürekli infüzyon kemoterapisi, taşınabilir elastomerli infüzörler yardımı ile uygulandı. Kemoterapiler, Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Kemoterapi Ünitesinde uygulandı. Uygulanan kemoterapi rejimleri tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 7: Uygulanan kemoterapi rejimleri

Tedavi Şekli	Uygulama Şekilleri
Modifiye De Gramont	Lökovorin 400 mg/m ² 1. gün, bolus 5-FU 400 mg/m ² 1. gün, sürekli 46 saatlik 5-FU 2400 mg/m ² infüzyonu 1. gün, her iki haftada bir, 14 günde bir.
Modifiye FOLFOX4	Lökovorin 400mg/m ² 2 saatte 1.gün, eş zamanlı oksaliplatin 85mg/m ² 1.günde, 400mg/m ² fluorourasil 400mg/m ² ardından 600mg/m ² fluorourasil 1. ve 2. günde 22 saat boyunca devamlı infüzyon, 14 günde bir.

İzlem

KT sonrası hastalar ilk üç sene 3 aylık, ardından 6 aylık aralarla değerlendirildi. İzlemde fizik muayene temel alınmakla birlikte, hastalarda biyokimyasal ve hematolojik testler ile CEA bakıldı. Genel olarak 3-6 ay aralar ile görüntüleme yöntemlerine başvuruldu: direkt akciğer grafisi + abdominopelvik USG ya da torakoabdominal BT, gereğinde abdomen MR. Cerrahiden bir yıl sonra ve ardından 3 yılda bir endoskopik kontrol yapıldı. Progresyon saptanan hastaların progresyon tarihleri ve yerleri kayıt edildi.

6-İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Elde edilen tüm veriler Excel 2000 for Windows programına kaydedildi. İstatistiksel testler için SPSS 11.0 for Windows programından yararlanıldı. Sağ kalım ve hastalısız sağkalım analizleri için Kaplan-Meier testi uygulandı ve karşılaştırmalar için log rank analizi yapıldı. Sağkalım analizleri için başlangıç olarak hastaların operasyon tarihleri alındı. İstatistiksel anlamlılık için p değerinin 0,05 den küçük olması gözetildi.

7-SONUCLAR

Ocak 2002 ve Ağustos 2007 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Onkoloji Bilim Dalı'na neoadjuvan ve adjuvan kemoterapi almak için başvuran erken evre rektum kanseri tanısı almış 126 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların 72'si (%57) erkek, 54'ü (%43) kadındı. Yaş ortalaması $59,0 \pm 12,7$ (26-83) idi. Hastaların tümörlerinin rektumdaki lokalizasyonları tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8: Hastaların tümör lokalizasyonu

Tümör Yeri	Üst	Orta	Alt
Sayı (%)	41 (% 33)	57 (% 45)	28 (% 22)

Hastalar operasyon öncesi radyolojik bulgularla birlikte tümör invazyon derecesi ve lenf nodu tutulumuna göre değerlendirildi. Hastaların % 98.4'ü evre T3-T4 tümöre sahipti, 98 (% 77.8) hastada lenf nodu tutulumu bulunmaktaydı (tablo 9).

Tablo 9: Preop T durumuna göre hasta dağılımı

T	Sayı (%)
Tis	1 (% 1)
T1	1 (% 1)
T2	0 (% 0)
T3	51 (% 40)
T4	73 (% 58)

Hastaların 109'u (% 87) RT almış olup bunların 89'u (% 71) neoadjuvan, 20'si (% 16) adjuvan tedavi idi. Radyoterapi alan hastalardan 3'ü (2'si neoadjuvan, 1'i adjuvan) dışında hepsi kemoterapi ile konkomitan olarak tedavisini aldı. Konkomitan kemoterapi rejimleri tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10: Konkomitan KT alan hastaların dağılımı

KT	Sayı (%)
5FU	100 (% 78)
5FU+oksalipatin	1 (% 1)
Kapesitabin	2 (% 2)
UFT	2 (% 2)
UFT+ Rescuvalin	1 (% 1)

Hastalar opere edildikten sonra patolojik evresine göre değerlendirildi. İncelemeye alınan hastaların hiçbirinin metastazı yoktu. T, N ve TNM durumuna göre hasta dağılımı tablo 11’de özetlenmiştir.

Tablo 11: T, N ve TNM durumuna göre hasta dağılımı

T	Sayı (%)
T0	2 (% 2)
Tis	7 (% 6)
T1	4 (% 3)
T2	30 (%24)
T3	48 (% 38)
T4	27 (% 21)
Tx	8 (% 6)

N	Sayı (%)
N0	68 (% 54)
N1	29 (% 23)
N2	21 (% 17)
Nx	8 (% 6)

TNM	Sayı (%)
Evre 0	2 (% 2)
Evre 1	19 (%16)
Evre 2A	30 (% 25)
Evre 2B	8 (% 7)
Evre 3A	11 (%9)
Evre 3B	18 (%15)
Evre 3C	21 (% 18)
Evre X	10 (% 8)

Neoadjuvan konkomitan KRT alan 87 hasta vardı. Bu hastaların postop patolojileri değerlendirildiğinde, 70’inde neoadjuvan tedavi ile tümör evresinde yanıt alındığı ve 2’inde tam yanıtın sağlandığı görüldü.

Tümörlerin 109’u (%86) adenokarsinom, 12’si (% 9) müsinöz adenokarsinom, 2’si (%2) taşlı yüzük hücreli karsinom, 1’i (%1) malign epiteliyal tümör (kloakajenik karsinom)’du. İki (% 2) hastada ise aldığı neoadjuvan KRT sonrası tam yanıt sağlanmış ve tümör yoktu. Tümör diferansiyasyonu ise tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12: Tümör diferansiyasyon derecelerine göre hasta dağılımı

Diferansiyasyon	Sayı (%)
İndifferansiye	5 (% 4)
Az	4 (% 3)
Orta	30 (% 24)
İyi-orta	29 (% 23)
İyi	23 (% 18)
Bilinmeyen	35 (% 28)

Tümör patolojik incelemesinde damar ve nöral invazyon değerlendirildi (Tablo 13,14,15).

Tablo 13: Perinöral invazyon durumuna göre hasta sayıları

Perinöral invazyon	Sayı (%)
Var	26 (% 21)
Yok	75 (% 60)
Bilinmeyen	25 (% 19)

Tablo 14: Perivasküler invazyon durumuna göre hasta sayıları

Perivasküler invazyon	Sayı (%)
Var	18 (% 14)
Yok	81 (% 64)
Bilinmeyen	27 (% 22)

Tablo 15: Lenfatik invazyon durumuna göre hasta sayıları

Lenfatik invazyon	Sayı (%)
Var	26 (% 21)
Yok	72 (% 57)
Bilinmeyen	28 (% 22)

İncelemeye alınan 126 hastanın 10'u takip dışı kaldığı, 4 hasta KT reddettiği, 7 hastaya erken evre ve 1 hastaya da enfeksiyon olduğu için kemoterapi verilemedi. Kemoterapiler hastalara 1 hasta (oral kapesitabin tedavisi) dışında kalıcı port katater yoluyla infüzyonel olarak verildi. Tablo 15'de kemoterapi rejimleri gösterilmiştir.

Tablo 16: KT rejimlerine göre hasta sayıları

KT rejimi	Sayı (%)
mDeGramont	59 (% 47)
FOLFOX	45 (% 36)
KT almayan	22 (% 17)

Sağkalım Analizleri

Genel özellikleri bakımından hastaların sağkalım süreleri arasında anlamlı farklılık yoktu (p=0,13) (tablo 17).

Tablo 17: Genel özelliklerine göre sağkalım

Genel Özellikler	1 yıl	2 yıl	3 yıl	4 yıl	5 yıl
Erkek	% 95,8	% 91	% 72,2	% 66,2	% 66,2
Kadın	% 100	% 98	% 89,8	% 79,2	% 71,3
60 yaş üstü	% 97	% 95,3	% 85,6	% 76,0	% 69,1
60 yaş altı	% 98,2	% 92,3	% 85,1	% 71	% 71
Genel Sağkalım	% 97,5	% 93,9	% 80,7	% 72,4	% 72,4

Hastaların izlemi sırasında 29 (% 23) hastada progresyon gelişmiş olup, 5 yıllık progresyonsuz sağkalım oranı % 56,8 bulunmuştur. Tüm hastalarda progresyonsuz sağkalım oranları Tablo 18’de değerlendirilmiştir.

Tablo 18: Tüm hastalarda progresyonsuz sağkalım oranları

1 yıl	2 yıl	3 yıl	4 yıl	5 yıl
% 91,1	% 81,7	% 68,1	% 68,1	% 56,8

Nüks olması, kötü prognozla eşdeğer bulundu ($p < 0,001$).

Tablo 19: Progresyon durumuna göre sağkalım oranları

Progresyon	1 yıl	2 yıl	3 yıl	4 yıl	5 yıl
Yok	% 96,7	% 95,5	% 95,5	% 95,5	% 95,5
Var	% 92,7	% 89,0	% 48	% 37,3	% 31,1

Tümörün rektumda lokalizasyonuna göre sağkalım süreleri arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0,47$) (Tablo 20).

Tablo 20: Tümörün rektumda lokalizasyonuna göre sağkalım

Lokalizasyon	1 yıl	2 yıl	3 yıl	4 yıl	5 yıl
Üst	% 97,2	% 95,1	% 84,4	% 84,4	% 84,4
Orta	% 98,2	% 94,1	% 77,5	% 67,2	% 60,4
Alt	% 96,4	% 92,0	% 82,8	% 72,5	% 72,5

Preoperatif T evresine göre sağkalım oranları arasında anlamlı bir fark yoktu ($p=0,85$) (tablo 21).

Tablo 21: Preoperatif T evresine göre sağkalım

T evresi	1 yıl	2 yıl	3 yıl	4 yıl	5 yıl
T3	% 98,0	% 91,4	% 80,1	% 74,0	% 74
T4	% 97,1	% 95,6	% 80,4	% 70,3	% 60,3

Preoperatif lenf bezi tutulumuna göre sağkalım oranları arasında anlamlı bir fark yoktu (p=0,99) (tablo 22).

Tablo 22: Preoperatif N evresine göre sağkalım

N evresi	1 yıl	2 yıl	3 yıl	4 yıl	5 yıl
N0	% 100	% 92,4	% 92,4	% 66,0	% 66,0
N1	% 96,8	% 94,4	% 78	% 74,4	% 68,1

Preoperatif CEA <10 ve CEA>10 olan hastaların sağkalıma arasında fark bulundu (5 yılda yaklaşık %15 fark), ama fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,39) (tablo 23).

Tablo 23: Preoperatif CEA düzeyine göre sağkalım

CEA düzeyi	1 yıl	2 yıl	3 yıl	4 yıl	5 yıl
<10	% 98,0	% 94,0	% 82,4	% 76,0	% 71,0
>10	% 94,1	% 94,1	% 56,5	% 56,5	% 56,5

Hastaların aldıkları RT'ye göre sağkalım oranları arasında anlamlı fark yoktu (p=0,32) (tablo 24).

Tablo 24: RT'ye göre sağkalım

RT durumu	1 yıl	2 yıl	3 yıl	4 yıl	5 yıl
RT alan	% 97,1	% 94	% 78,4	% 69,7	% 65
RT almayan	% 100	% 94,1	% 94,1	% 94,1	% 94,1

Hastaların aldıkları RT tipine göre sağkalım oranları arasında bulunan fark anlamlı değildi. (p=0,6) (tablo 25).

Tablo 25: RT tipine göre sağkalım

RT tipi	1 yıl	2 yıl	3 yıl	4 yıl	5 yıl
Neoadjuvan	% 98,0	% 95,0	% 76,4	% 70	% 70
Adjuvan	% 90	% 90	% 90,9	% 60	% 30
RT almayan	% 100	% 94,1	% 94,1	% 94,1	% 94,1

Konkomitan KRT tedavisi alan hastalardaki yanıtta göre sağkalım oranları arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($p=0,23$) (tablo 26).

Tablo 26: Konkomitan KRT alan hastalardaki yanıtta göre sağkalım

KRT yanıt	1 yıl	2 yıl	3 yıl	4 yıl	5 yıl
Yok	% 100	% 100	% 57,1	% 42,9	% 42,9
Var	% 97,0	% 93,4	% 80,9	% 76,8	% 76,8

Hastaların cerrahi durumuna göre sağkalım oranları arasındaki fark anlamlı değildi. (tablo 27).

Tablo 27: Cerrahi durumuna göre sağkalım oranları

Cerrahi	1 yıl	2 yıl	3 yıl	4 yıl	5 yıl
Var	% 97,5	% 95,6	% 82,2	% 73,7	% 69,1
Yok	% 100	% 33,3	% 33,3	% 33,3	% 33,3

Tümörün postoperatif patolojik T evresine göre sağkalım oranları arasında fark yoktu ($p=0,2$) (tablo 28).

Tablo 28: Tümörün postoperatif T evresine göre sağkalım oranları

T evresi	1 yıl	2 yıl	3 yıl	4 yıl	5 yıl
T0	% 100	% 88,9	% 88,9	% 88,9	% 88,9
T1	% 100	% 100	% 100	% 100	% 100
T2	% 96,4	% 96,4	% 90,8	% 90,8	% 90,8
T3	% 98,0	% 98,0	% 78,3	% 71,2	% 71,2
T4	% 96,2	% 92	% 82,8	% 56,8	% 28,4

Tümörün postoperatif patolojik N evresine göre sağkalım oranları arasında fark yoktu (p=0,06) (tablo 29).

Tablo 29: Tümörün postoperatif N evresine göre sağkalım oranları

N evresi	1 yıl	2 yıl	3 yıl	4 yıl	5 yıl
N0	% 98,4	% 96,8	% 91,0	% 85,3	% 85,3
N1-N2	% 95,9	% 93,7	% 67,8	% 67,8	% 56,5

Tümörün perinöral invazyonuna göre sağkalım oranları arasında anlamlı farklılık olduğu görüldü (p=0,03) (tablo 30).

Tablo 30: Tümörün perinöral invazyonuna göre sağkalım oranları

PN invazyon	1 yıl	2 yıl	3 yıl	4 yıl	5 yıl
Yok	% 97,1	% 95,5	% 84,3	% 84,3	% 84,3
Var	% 96,2	% 92,0	% 65,0	% 55,8	% 37,2

Tümörün perivasküler invazyonuna göre sağkalım oranları arasında fark yoktu (p=0,07) (tablo 31).

Tablo 31: Tümörün perivasküler invazyonuna göre sağkalım oranları

PV invazyon	1 yıl	2 yıl	3 yıl	4 yıl	5 yıl
Yok	% 97,3	% 95,9	% 85,1	% 85,1	% 74,7
Var	% 95,0	% 90,0	% 60,8	% 52,1	% 52,1

Tümörün lenfatik invazyonuna göre sağkalım oranları arasında fark yoktu ($p=0,19$) (tablo 32).

Tablo 32: Tümörün lenfatik invazyonuna göre sağkalım oranları

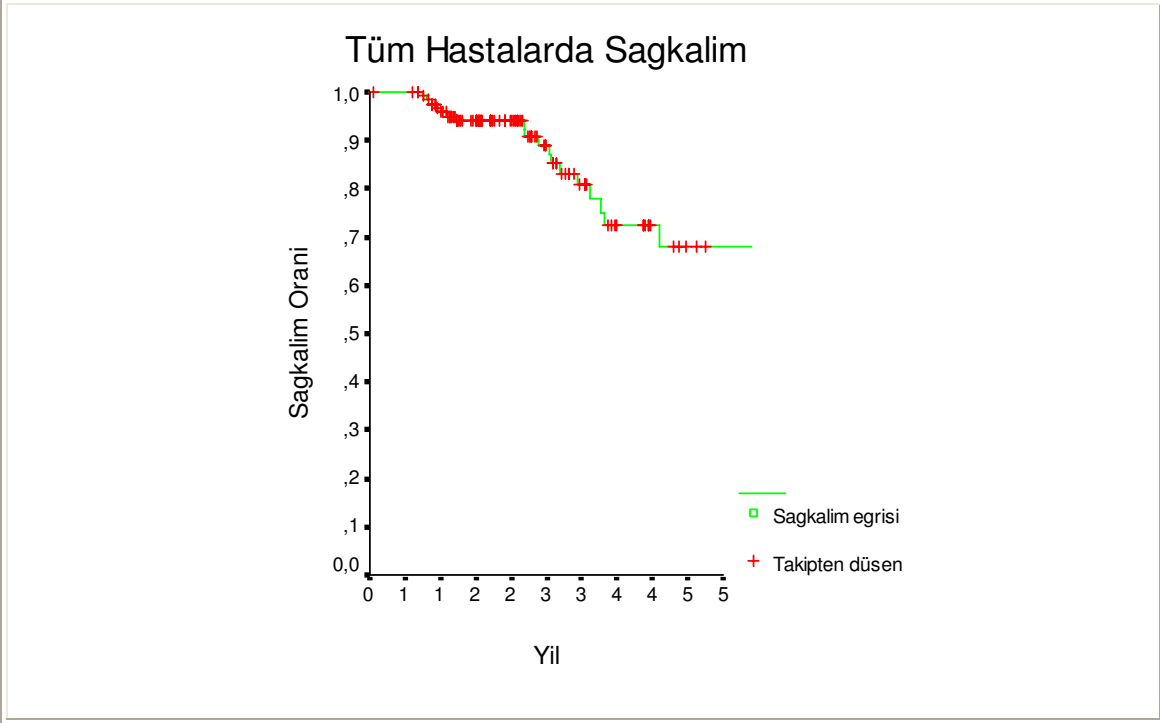
Lenfatik invazyon	1 yıl	2 yıl	3 yıl	4 yıl	5 yıl
Yok	% 97,0	% 95,3	% 80,6	% 76,2	% 76,2
Var	% 96,2	% 92,2	% 68,5	% 68,5	% 45,6

Tümörün diferansiyasyonuna göre analizde tümör için bildirilen en düşük tanım esas alındı (örneğin iyi-orta için orta). Diferansiyasyona göre sağkalım açısından anlamlı fark bulunmadı.

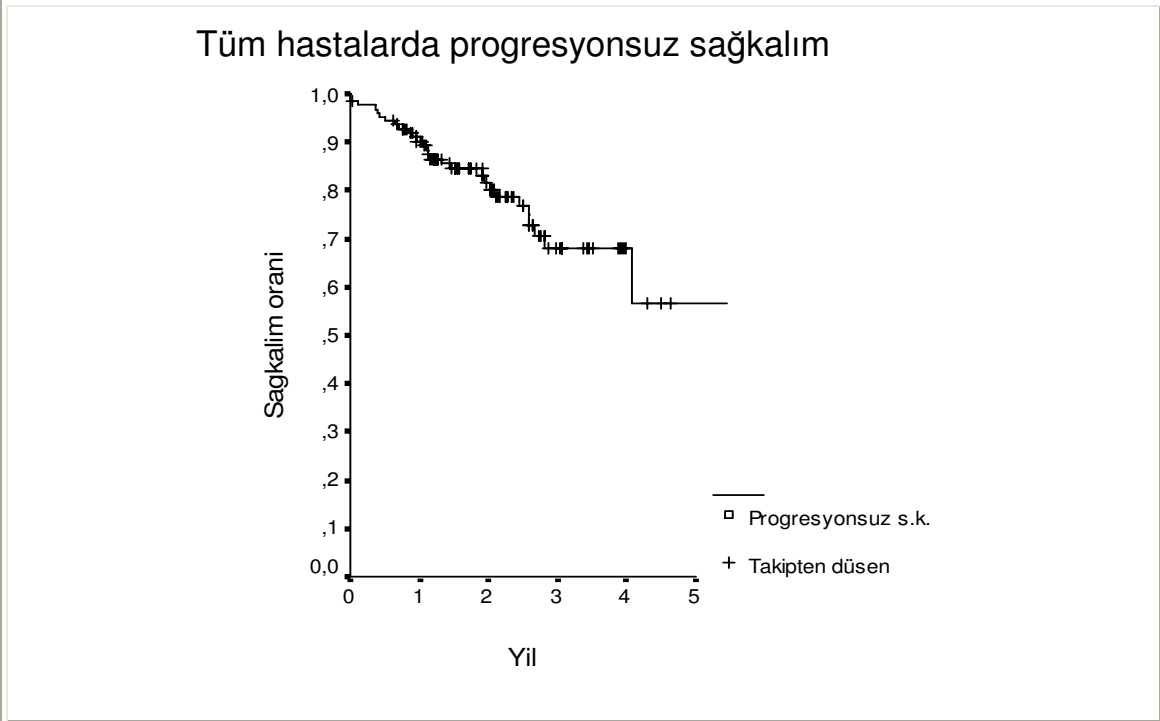
Tablo 33: Tümörün diferansiyasyonuna göre sağkalım oranları

Farklılaşma	1 yıl	2 yıl	3 yıl	4 yıl	5 yıl
Az	% 100	% 91,7	% 80,2	% 53,5	% 53,5
Orta	% 95,8	% 94,3	% 82,7	% 78,4	% 71,2
İyi	% 100	% 100	% 72,9	% 72,9	% 72,9

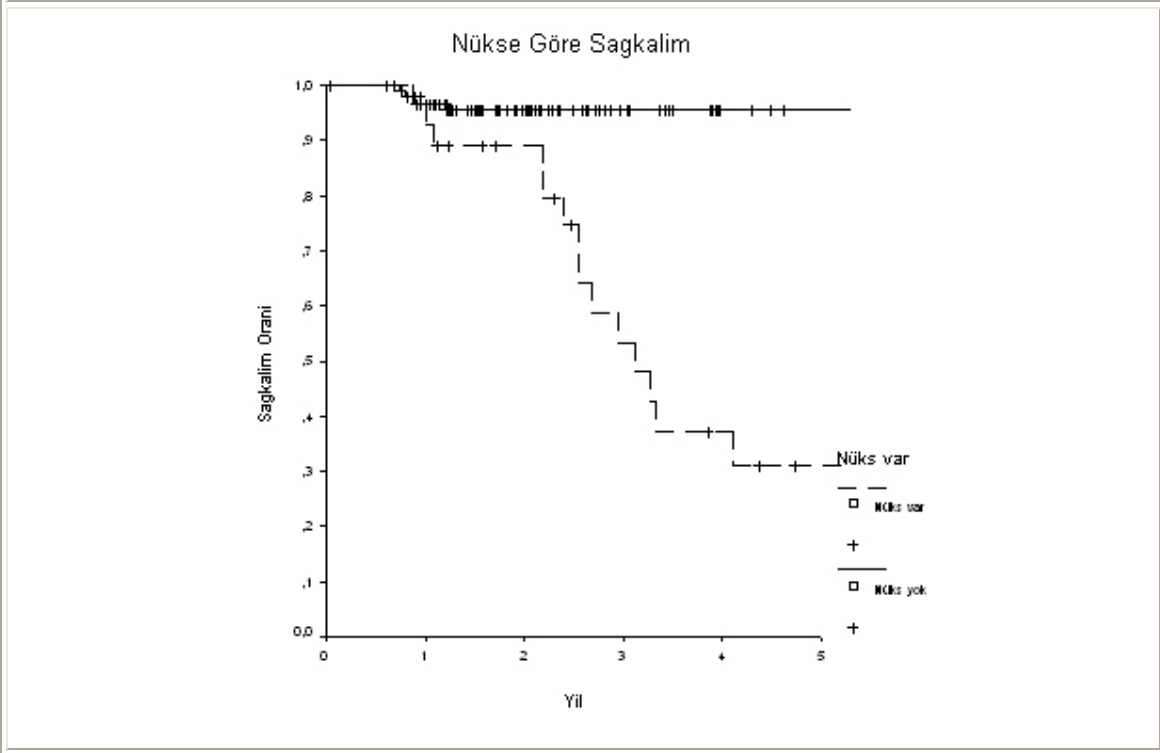
Şekil 1: Genel sağkalım



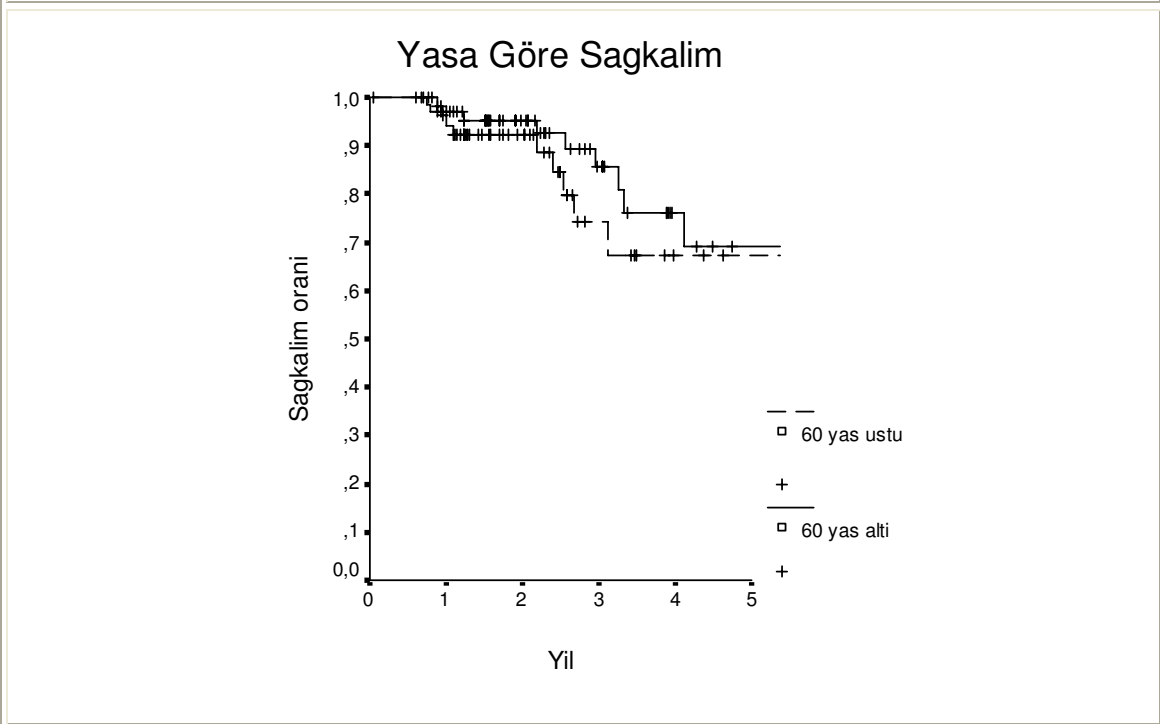
Şekil 2: Tüm hastalarda progresyonsuz sağkalım



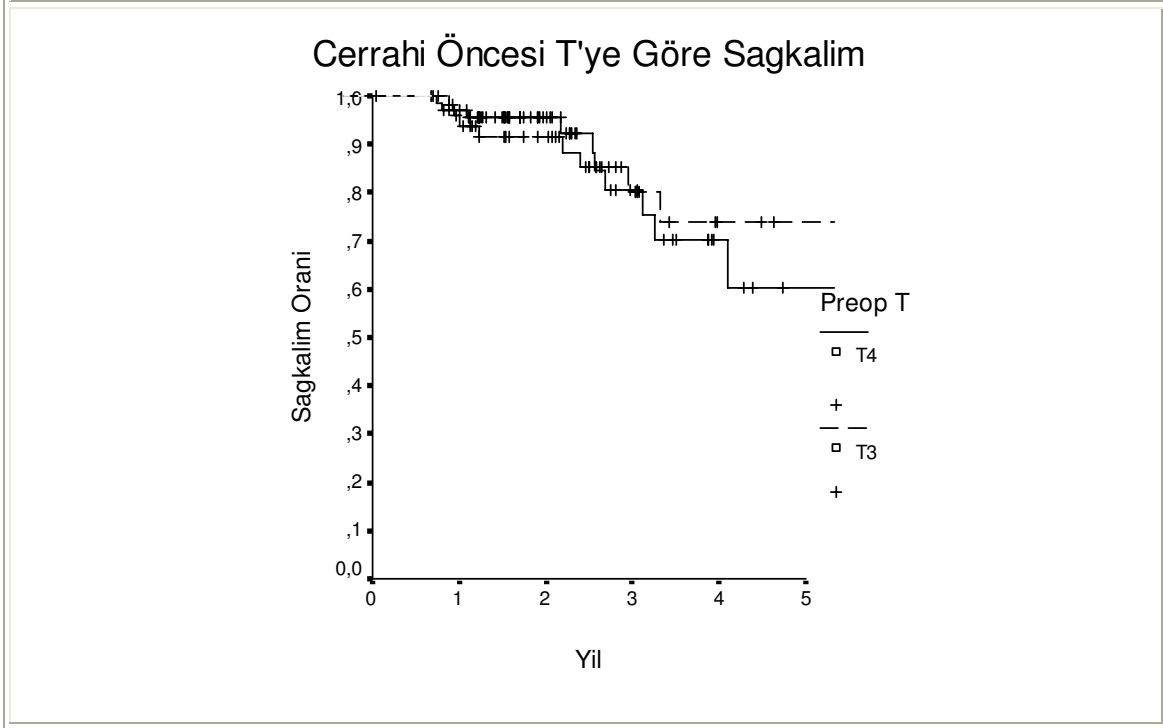
Şekil 3: Progresyon durumuna göre sağkalım oranları



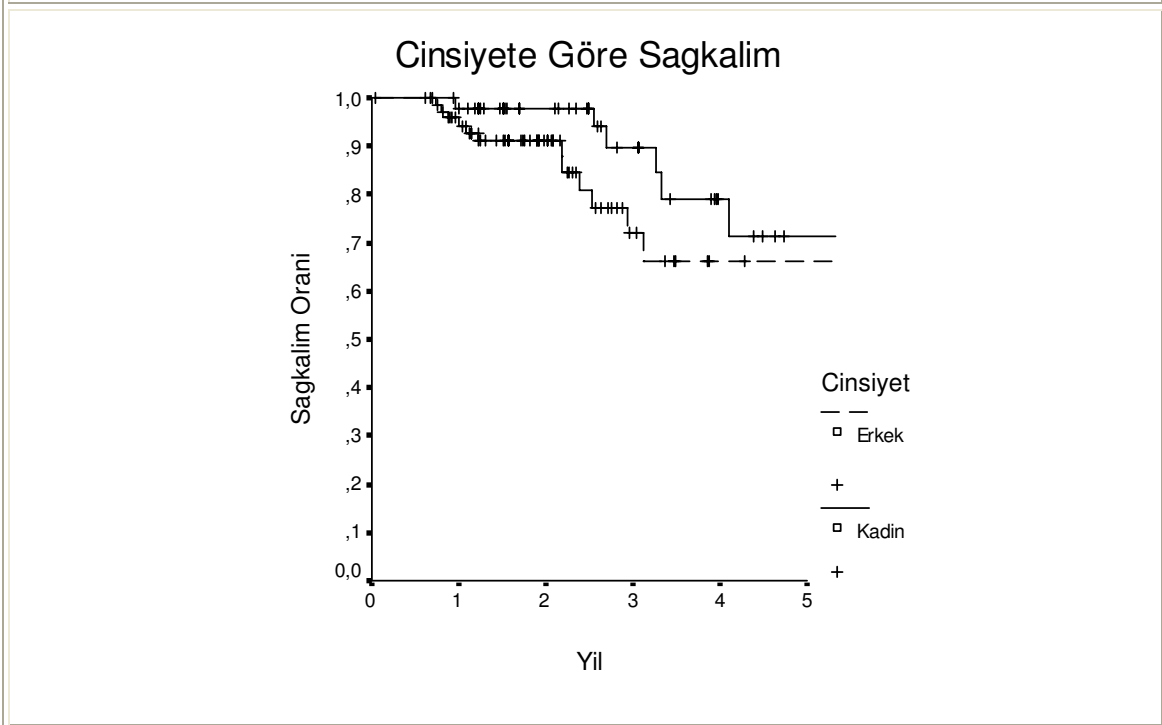
Şekil 4: Yaşa göre sağkalım



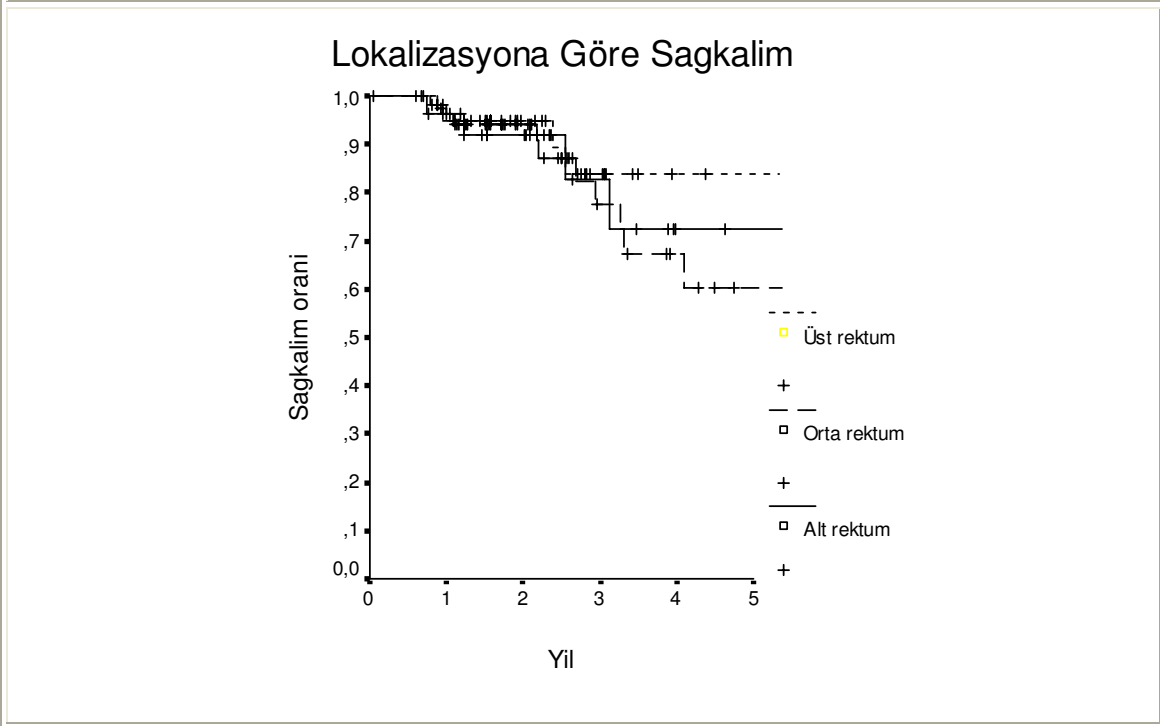
Şekil 5: Cerrahi öncesi T evresine göre sağkalım



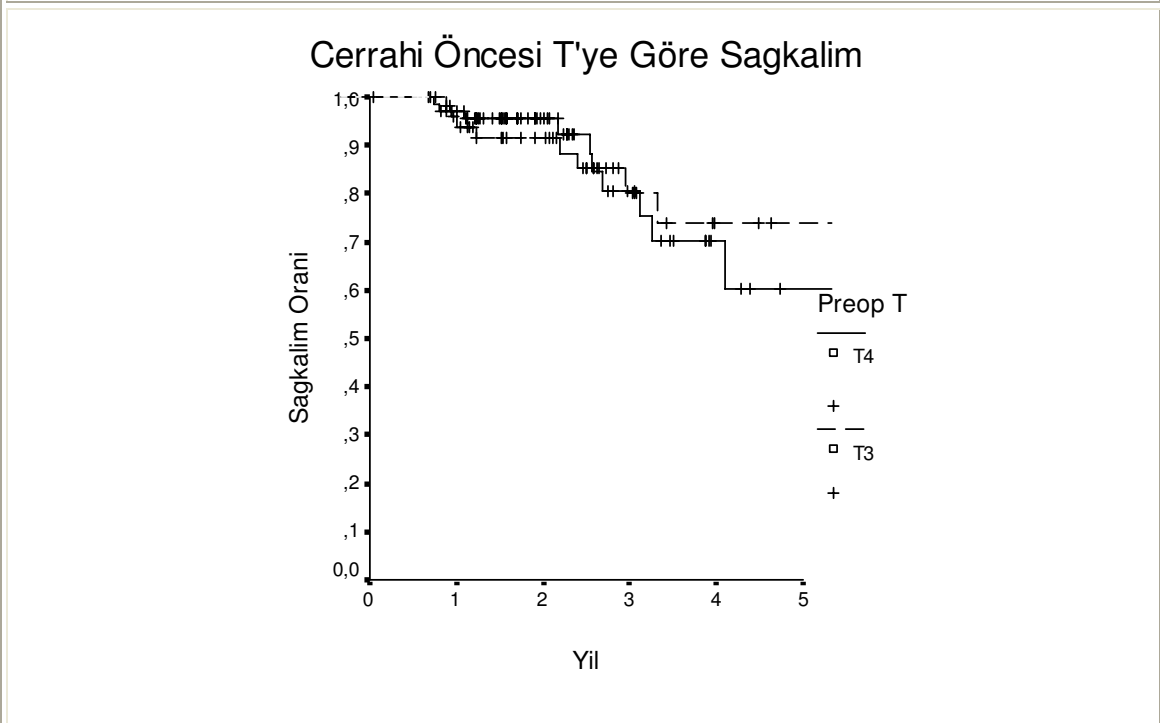
Şekil 6: Cinsiyete göre sağkalım



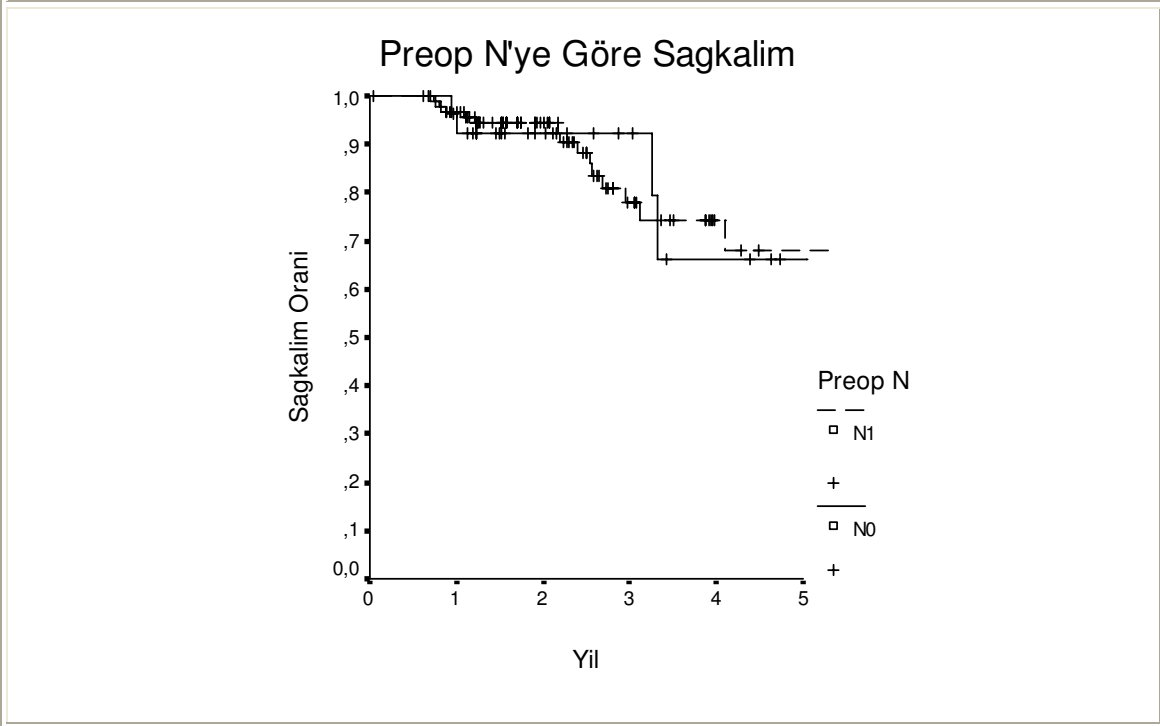
Şekil 7: Lokalizasyonuna göre sağkalım



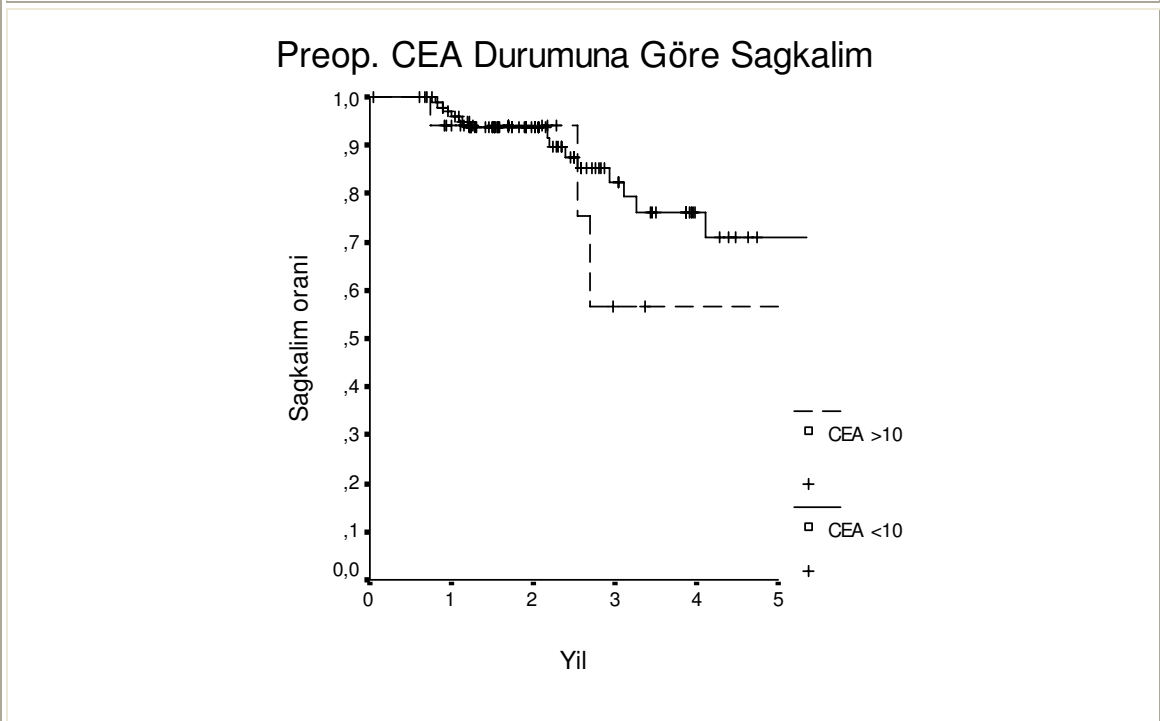
Şekil 8: Preoperatif T evresine göre sağkalım



Şekil 9: Preoperatif lenf bezi tutulumuna göre sağkalım

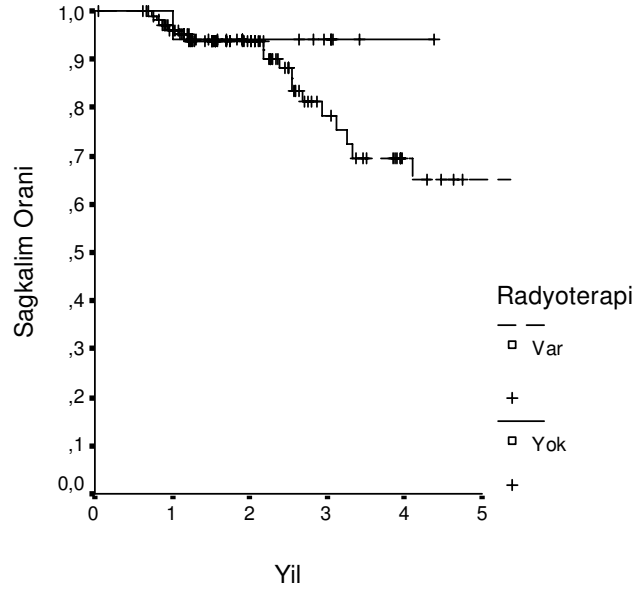


Şekil 10: Preoperatif CEA durumuna göre sağkalım



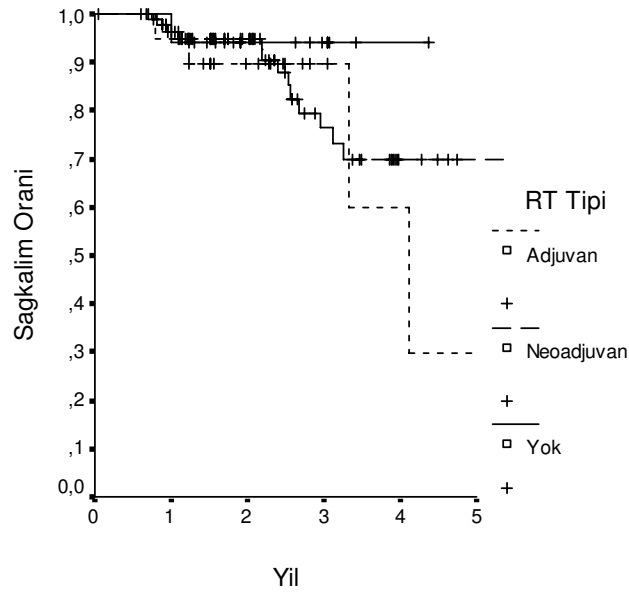
Şekil 11: RT durumuna göre sağkalım

Radyoterapi Durumuna Göre Sağkalım



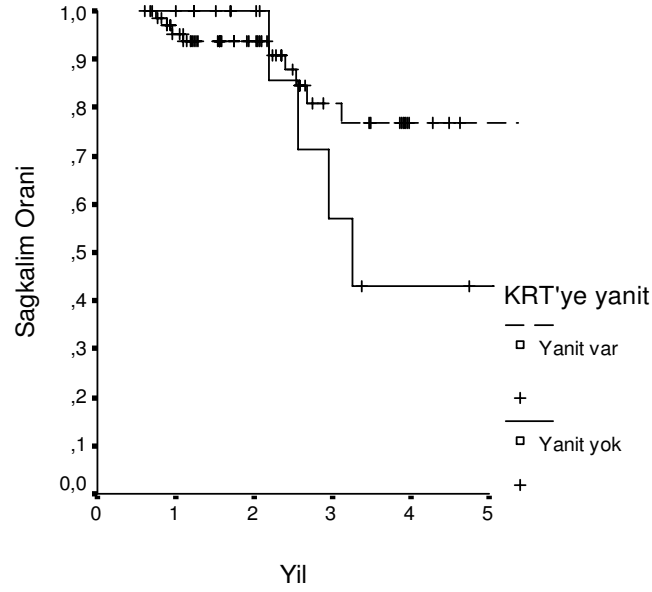
Şekil 12: RT tipine göre sağkalım

Radyoterapi Tipine Göre Sağkalım



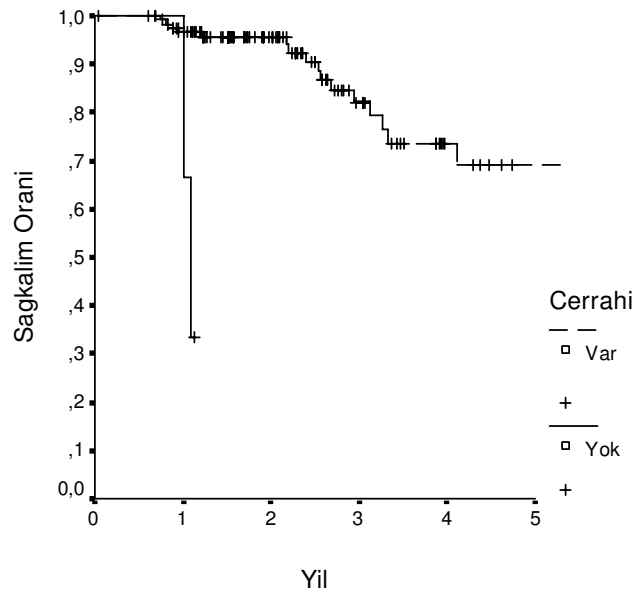
Şekil 13: KRT yanıtına göre sağkalım

Kemoradyoterapiye Yanıtına Göre Sağkalım

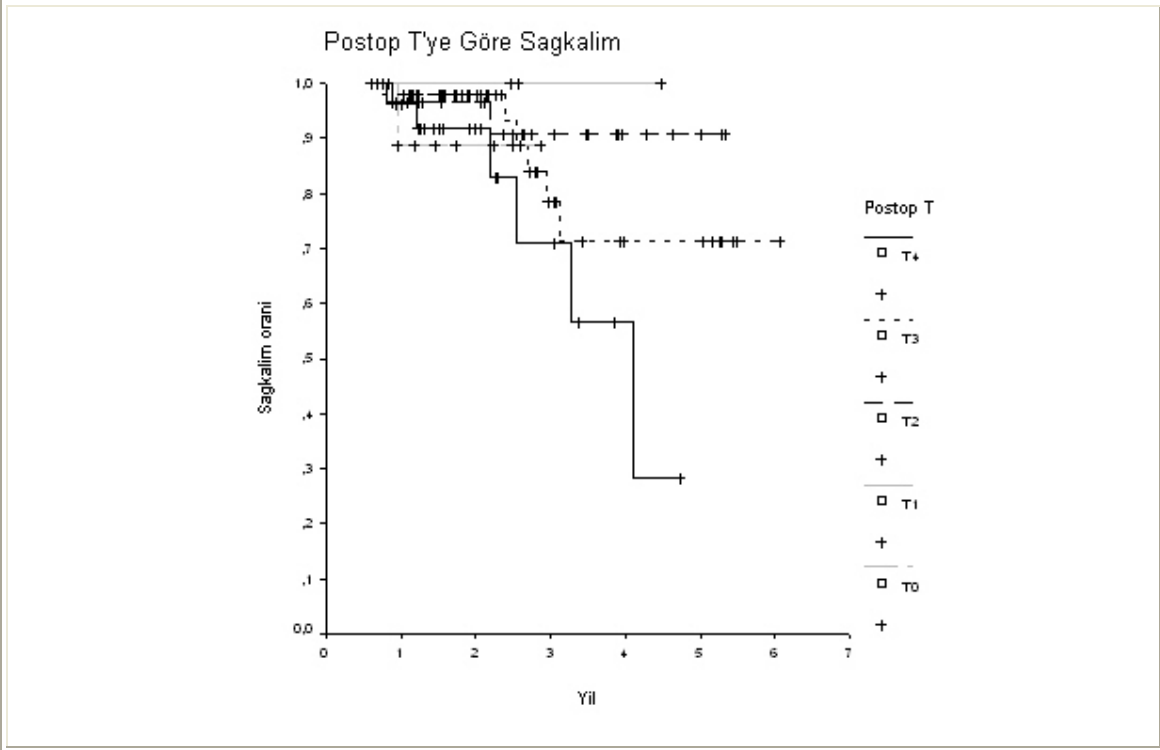


Şekil 14: Cerrahi durumuna göre sağkalım

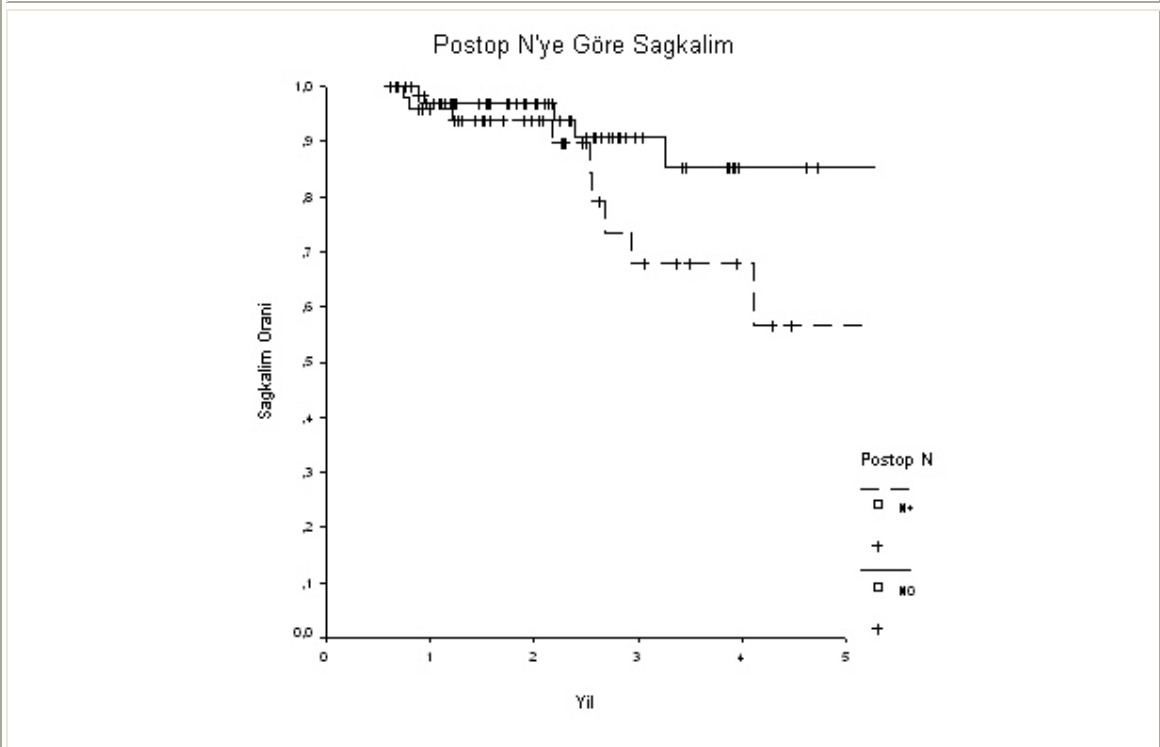
Cerrahi Durumuna Göre Sağkalım



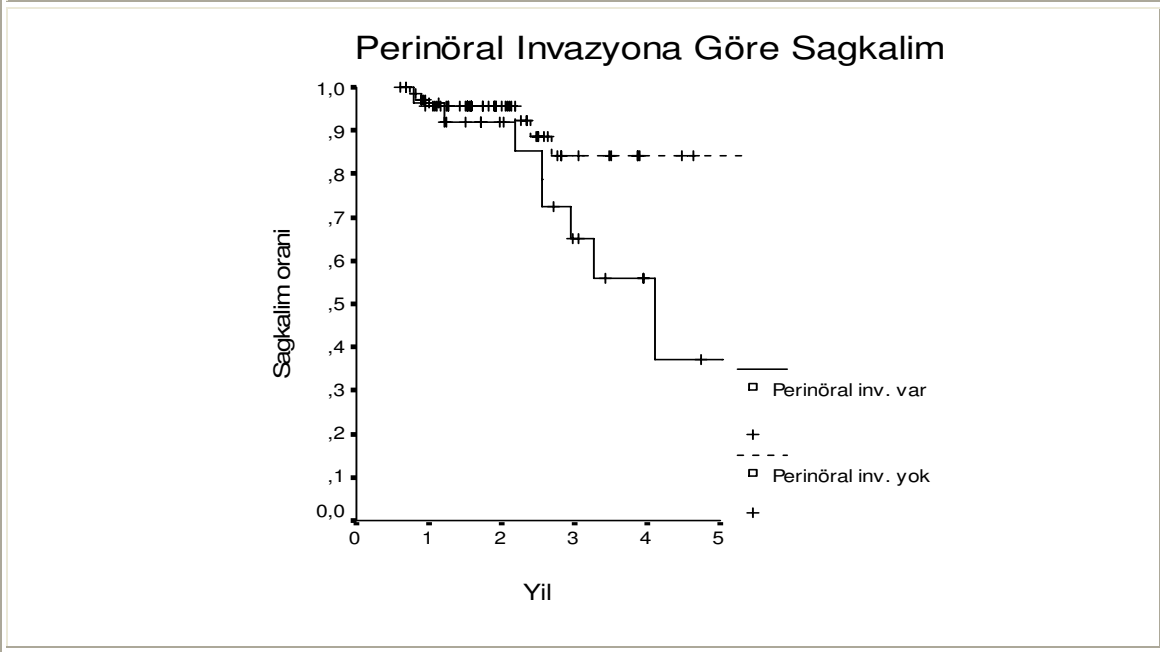
Şekil 15: Postoperatif T evresine göre sağkalım



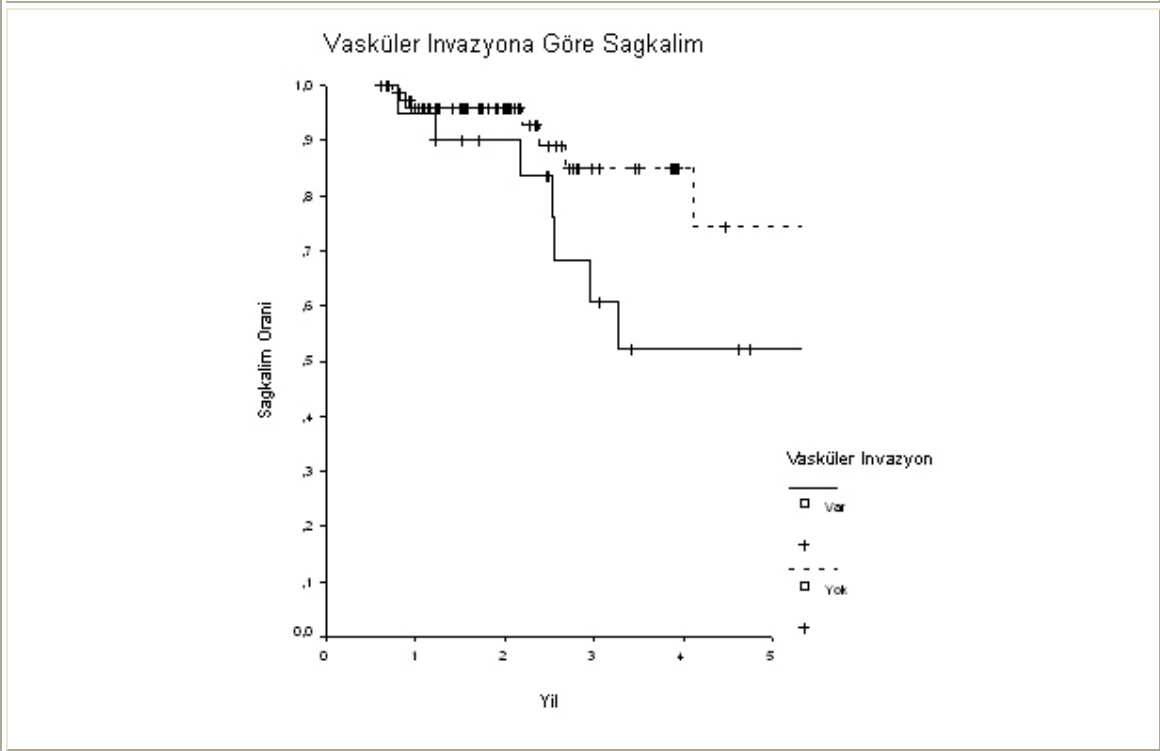
Şekil 16: Postoperatif N evresine göre sağkalım



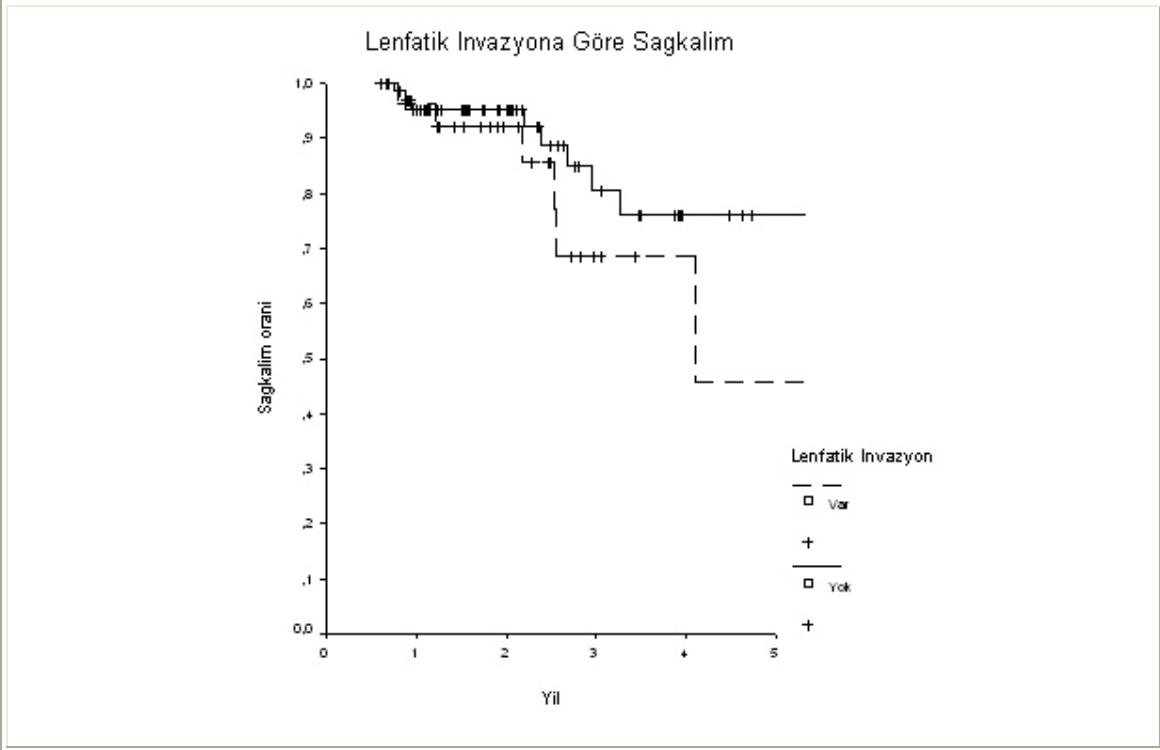
Şekil 17: Perinöral invazyona göre sağkalım



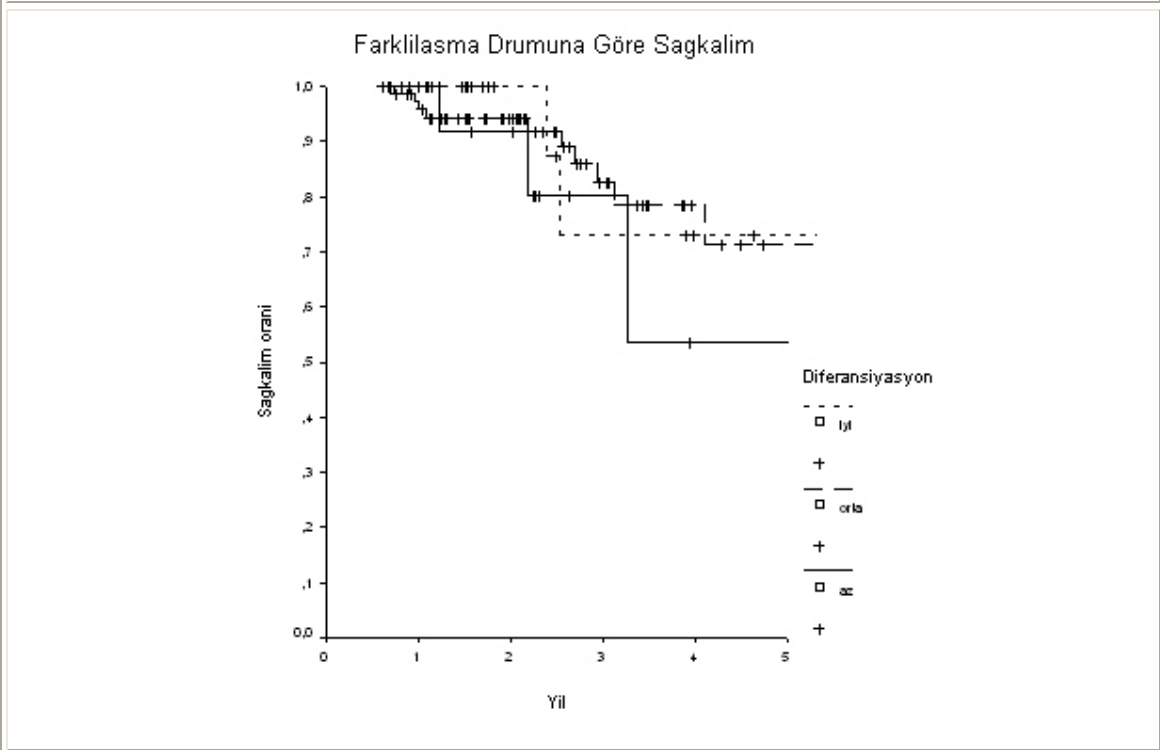
Şekil 18: Perivasküler invazyona göre sağkalım



Şekil 19: Lenfatik invazyona göre sağkalım



Şekil 20: Diferansiyasyona göre sağkalım



8- TARTIŞMA

Rektum kanseri, tüm kolon kanserlerinin yaklaşık 2/3'nü kapsamakta olup, her iki cinste de görülen en sık ikinci kanser türüdür (1). Erkeklerdeki insidansı bayanlardan iki kat daha fazladır (11). Rektum kanserinde, Avrupa'da bir yıllık sağkalım oranı % 75, beş yıllık sağkalım oranı ise % 48 olarak bulunmuştur (13). Metastatik hastalıkta beş yıllık sağkalım % 35'lerde iken, lokal hastalıkta ise bu oranın % 99'a vardığı bilinmektedir (14).

Rektum kanserinde prognoz; tümörün kalın barsak duvarına penetrasyonunun derecesi, nodal tutulumun varlığı ve sistemik metastaz ile ilişkilidir (8). Ayrıca ileri yaş, dört veya üzerinde bölgesel lenf nodu tutulumu, on iki lenf nodunun altında inceleme, histolojide kötü diferansiyasyon, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, cerrahi sınırlarda tümör varlığı, hastanın bağırsak obstrüksiyonu ve perforasyonu ile başvurması ve hastada spesifik kromozomal delesyonların olması kötü prognostik kriterlerdir (16-20).

Bizim çalışmamızda; hastalar prognostik özelliklerine göre değerlendirildiğinde; yaş ($p=0,20$), operasyon öncesi tümörün bağırsak duvarına penetrasyonu ($p=0,85$) ve lenf nodu tutulumunun varlığı ($p=0,99$), preoperatif CEA düzeyi ($p=0,39$), tümörün diferansiyasyonu ($p=0,49$) açısından anlamlı farklılık bulunmadı. Operasyon sonrası, tümörün patolojik incelemesinde; bağırsak duvarına invazyon derecesi arttıkça sağkalım oranlarının azaldığı görülmekle birlikte, istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($T1= \% 100$, $T2= \% 90,8$, $T3= \% 71,2$, $T4= \% 28,4$; $p=0,20$). Lenf bezi tutulumu olan hastalarda sağkalım oranı, olmayanlara göre daha düşük bulunmasına rağmen anlamlı farklılık bulunmadı ($N1= \% 56,5$, $N0= \% 85$; $p= 0,06$). Tümörü perivasküler ve lenfatik invazyonu olan hastalarda da sağkalım oranları düşük bulundu fakat anlamlı farklılık yoktu ($\% 14$ 'e $\% 64$; $p=0,07$ / $\%21$ 'e $\% 57$; $p=0,19$). Perinöral invazyonuna göre ise, invazyonu olan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı anlamlı derecede düşük bulundu ($\% 85,3$ 'e $\% 56,5$; $p=0,03$).

Hastalarımız ayrıca cinsiyet ve tümörün rektumdaki lokalizasyonuna göre değerlendirildiğinde, bu faktörlerin sağkalım üzerinde etkisinin olmadığı görüldü ($p=0,13$; $p=0,47$).

Hastalarımızı tedavi grupları açısından değerlendirdiğimizde; sadece 4 hasta operasyonu kabul etmediğinden; cerrahi yapılmayan bu hastalarda sağkalım oranları arasında yapılanlara göre farklılık yoktu.

GITSG ve NCCTG çalışmalarında adjuvan KRT verilen hastalarda hastaliksız ve genel sağkalım oranları daha üstün bulunmuş ve bu çalışmalardan sonra lokal ileri rektum kanserli

hastalarda cerrahi sonrası adjuvan 5-FU bazlı KRT tedavisi önerilmiş (16, 82). Fakat NSABP R-02 çalışmasında ise, adjuvan KRT ile hastalığın lokal kontrolünde başarı sağlanırken, hastaliksız ve genel sağkalımda üstün bulunmamıştır (20). *Swedish Rectal Cancer Trial* ve *Dutch Colorectal Cancer Group* çalışmalarında; neoadjuvan RT alan hastalar sadece cerrahi alan hastalarla karşılaştırmış ve lokal rekürrens oranları daha düşük bulunmuştur (59, 60). Çalışmamızda; RT tedavisi alan 109 hastada, 5 yıllık sağkalım oranı almayanlara göre farklı bulunmadı. RT almayan hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranının almayanlar göre daha yüksek çıkmasının (% 94'e karşı % 65) RT almayan grubun az sayıda ve erken evrede olmasından kaynaklandığı düşünüldü. Intergroup 0114 çalışmasında RT ile verilen diğer kemoterapötiklerin 5-FU'ya üstün olmadığı gösterilmiştir (2). O'Connell ve ark.'nın intergrup 864751 çalışmasında da RT ile birlikte verilen PVI - 5-FU rejiminin genel sağkalımda daha başarılı olduğu bulunmuş (54). Fakat intergrup 0144 çalışmasında, PVI - 5-FU tedavisinin bolus tedaviye göre hastaliksız ve genel sağkalımda üstün olmamasına rağmen, bolus verilen grupta daha fazla hematolojik toksisite saptanmış (54). Çalışmamızda dış merkezde konkomitan KRT sini alan 5 hasta dışında tüm hastalara PVI - 5-FU bazlı rejimle kombine RT tedavisi uygulandı. Hastalarda konkomitan KRT tedavisi alan grupta, almayanlara göre 5 yıllık sağkalım oranları daha yüksek bulunurken (% 76,8'e karşı % 42,9), istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,23). Sadece RT alan hasta sayısı oldukça az olduğundan, konkomitan KRT alanlarla karşılaştırılmadı.

Hastalara verilen RT tipi ile ilgili de çalışmalar yapılmıştır. NSABP R-03 ve *German Rectum Trial Group* çalışmalarında; hastalar neoadjuvan ve adjuvan 5-FU bazlı konkomitan KRT tedavileri açısından karşılaştırılmış. Her iki çalışmada da neoadjuvan KRT alan grupta, lokal rekürrens oranları daha düşük ve sfinkter koruyucu cerrahi açısından da daha üstün bulunmuş. Fakat her iki çalışmada da hem hastaliksız sağkalım, hem de genel sağkalım oranları arasında farklılık görülmemiş (27, 63). Çalışmamızda da hastaların 89'u neoadjuvan, 20'si adjuvan tedavi almış olup, hastalar arasında sağkalım oranları arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p= 0,6).

Rektum kanserinin adjuvan KT tedavisinde 5-FU bazlı KT rejimleri uygulanmaktadır. 5-FU rejiminin infüzyonel ya da bolus uygulaması ile ilgili yapılmış pek çok çalışmanın ışığında; infüzyonel tedavinin; tümör üzerine daha etkin olduğu ve daha az toksisiteye neden olduğu belirlenmiştir (6, 7, 67, 68). Rektum kanserinin adjuvan tedavisinde daha etkin olabilmek için çalışmalar yapılmıştır. Bunlardan NSABP C-07 ve MOSAIC çalışmalarında evre 2 ve 3 hastalarda; 5FU rejimlerine oksaliplatin eklendiğinde; lenf nodu tutulumu olan evre 3 hastalarda, 3 yıllık hastaliksız sağkalım süreleri daha üstün bulunurken, genel

sağkalım yararları henüz gösterilememiştir (5, 45). Bu çalışmaların ışığında; evre 2 (T3-T4, N0) hastalara infüzyonel yada bolus 5-FU bazlı rejimleri uygulanmakta, lenf nodu tutulumu olan lokal ileri evre 3 (T1-4, N1-2) hastalara da oksaliptinli rejimler önerilmiştir. Biz de; evre 3 hastalara FOLFOX, evre 2 hastalara da modifiye De Gramont kemoterapisi uyguladık. Bu kemoterapi tedavileri ile; oldukça geniş bir çalışma olan MOSAIC çalışmasındaki 3 yıllık hastaliksız ve genel sağkalım süreleri ile benzer olup; hastaların üç ve beş yıllık genel sağkalım oranları % 80,7 ve % 72,4 olarak bulundu. Tüm hastalarda progresyonsuz sağkalım oranları ise üç yıllık % 68,1 ve beş yıllık % 56,8 bulunmuştur. İzleminde progresyon gelişen hastalarda beş yıllık sağkalım oranı %31,1 olup, progresyonsuz hastalara göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır (p<0,001).

Rektum kanseri sık görülen bir kanser türüdür. Son yıllarda yapılan çalışmalar; tedavi yöntemlerindeki gelişmeler ile bu kanserden ölüm oranlarının azaldığını ve sağkalım sürelerinin de arttığını göstermektedir. Hastalara uygulanan RT tedavisinin, RT zamanının (neoadjuvan yada adjuvan) ve RT ile konkomitan KT uygulamasının literatürdeki gibi sağkalımı etkilemediği görüldü. Fakat prognostik faktörler açısından sadece tümörün perinöral invazyonu olan hastalarda sağkalımda anlamlı bir azalma görülmüştür (% 74,7'e karşı % 52,1). Bu durum, hasta sayımızın yeterli olmamasına ve dış merkezden başvuran hastalardaki veri eksikliğine bağlı olabilir. Bu nedenle, hasta sayısının yeterli olduğu, hastalarla ilgili verilerin tam olarak elde edildiği prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu görüşündeyim.

Sonuç itibariyle; bu çalışmada genel yaklaşım olarak 5-FU infüzyonu temelli kemoterapi ve eş zamanlı radyoterapi, ardından cerrahi eksizyon tedavi ve ardından yine infüzyonel 5-FU (± oksaliptin) temelli adjuvan kemoterapi içeren bir yaklaşım ile tedavi edilen bir rektum kanseri hasta grubu incelendi. Elde edilen sonuçlara göz atıldığında sağkalım ve hastaliksız sağkalım açısından oranların gelişmiş ülkelerden bildirilenlerle paralellik gösterdiği söylenebilir. Bu anlamda araştırma, bir kalite kontrol süreci olarak değerlendirilebilir. Bunun dışında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da prognoz açısından fark oluşturan faktörler tanımlanmıştır. Bu faktörler, ulusal yada daha fazla merkezden daha fazla hastaya ait verilerin toplanması ile daha net olarak ayırt edilebilir.

Araştırmanın diğer aşikar sonucu da hastalığın nüksetmesinin başlı başına en kötü prognostik faktör olduğudur. Nüks, hastanın hastalık nedeniyle kaybedilmesi anlamına gelmektedir. Dolayısıyla hastanın kurtarılması açısından nüks riskini azaltmak için optimal primer tedavi optimal ölçülerde uygulanmalıdır.

9-KAYNAKLAR:

1. Zampino MG, Labianca R, Beretta G, Gatta G, Lorrizo K, Braud Fd F, et al. Rectal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2004 Aug;51(2):121-43.
2. Tepper JE, Bader JL, Janjan NA, Minsky BD, Coia LR, John MJ, et al. Locally unresectable rectal cancer. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria. *Radiology*. 2000 Jun;215 Suppl:1481-90.
3. Rich TA, Ota D, Rosenthal SA, Minsky BD, Bader JL, Coia LR, et al. Management of resectable rectal cancer. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria. *Radiology*. 2000 Jun;215 Suppl:1473-80.
4. Willett CG, Fung CY, Kaufman DS, Efird J, Shellito PC. Postoperative radiation therapy for high-risk colon carcinoma. *J Clin Oncol*. 1993 Jun;11(6):1112-7.
5. Wolpin BM, Meyerhardt JA, Mamon HJ, Mayer RJ. Adjuvant treatment of colorectal cancer. *CA Cancer J Clin*. 2007 May-Jun;57(3):168-85.
6. Fraile RJ, Baker LH, Buroker TR, Horwitz J, Vaitkevicius VK. Pharmacokinetics of 5-fluorouracil administered orally, by rapid intravenous and by slow infusion. *Cancer Res*. 1980 Jul;40(7):2223-8.
7. Aschele C, Sobrero A, Faderan MA, Bertino JR. Novel mechanism(s) of resistance to 5-fluorouracil in human colon cancer (HCT-8) sublines following exposure to two different clinically relevant dose schedules. *Cancer Res*. 1992 Apr 1;52(7):1855-64.
8. Steinberg SM, Barkin JS, Kaplan RS, Stablein DM. Prognostic indicators of colon tumors. The Gastrointestinal Tumor Study Group experience. *Cancer*. 1986 May 1;57(9):1866-70.
9. Hermanek P, Hutter RV, Sobin LH. Prognostic grouping: the next step in tumor classification. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1990;116(5):513-6.
10. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer*. 2001 Oct 15;94(2):153-6.
11. Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin DM. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer*. 2002 Jan;38(1):99-166.
12. Andre N, Schmiegel W. Chemoradiotherapy for colorectal cancer. *Gut*. 2005 Aug;54(8):1194-202.
13. Berrino F. The EUROCARE Study: strengths, limitations and perspectives of population-based, comparative survival studies. *Ann Oncol*. 2003;14 Suppl 5:v9-13.

14. Dickman PW, Hakulinen T, Luostarinen T, Pukkala E, Sankila R, Soderman B, et al. Survival of cancer patients in Finland 1955-1994. *Acta Oncol.* 1999;38 Suppl 12:1-103.
15. McMullen KP, Matthews C, Blackstock AW. Rectal cancer: adjuvant therapy and new directions. *Rev Recent Clin Trials.* 2007 Jan;2(1):27-32.
16. Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Ascherio A, Kearney J, et al. A prospective study of cigarette smoking and risk of colorectal adenoma and colorectal cancer in U.S. men. *J Natl Cancer Inst.* 1994 Feb 2;86(3):183-91.
17. Giovannucci E, Martinez ME. Tobacco, colorectal cancer, and adenomas: a review of the evidence. *J Natl Cancer Inst.* 1996 Dec 4;88(23):1717-30.
18. Xu Z, Su DL. *Schistosoma japonicum* and colorectal cancer: an epidemiological study in the People's Republic of China. *Int J Cancer.* 1984 Sep 15;34(3):315-8.
19. Boice JD, Jr. Radiation and thyroid cancer: what more can be learned? *Acta Oncol.* 1998;37(4):321-4.
20. Cali RL, Pitsch RM, Thorson AG, Watson P, Tapia P, Blatchford GJ, et al. Cumulative incidence of metachronous colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 1993 Apr;36(4):388-93.
21. Bodmer WF, Bailey CJ, Bodmer J, Bussey HJ, Ellis A, Gorman P, et al. Localization of the gene for familial adenomatous polyposis on chromosome 5. *Nature.* 1987 Aug 13-19;328(6131):614-6.
22. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med.* 1988 Sep 1;319(9):525-32.
23. Forrester K, Almoguera C, Han K, Grizzle WE, Perucho M. Detection of high incidence of K-ras oncogenes during human colon tumorigenesis. *Nature.* 1987 May 28-Jun 3;327(6120):298-303.
24. Kinzler KW, Nilbert MC, Vogelstein B, Bryan TM, Levy DB, Smith KJ, et al. Identification of a gene located at chromosome 5q21 that is mutated in colorectal cancers. *Science.* 1991 Mar 15;251(4999):1366-70.
25. Sanfilippo NJ, Crane CH, Skibber J, Feig B, Abbruzzese JL, Curley S, et al. T4 rectal cancer treated with preoperative chemoradiation to the posterior pelvis followed by multivisceral resection: patterns of failure and limitations of treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 Sep 1;51(1):176-83.

26. Zeng Z, Cohen AM, Urmacher C. Usefulness of carcinoembryonic antigen monitoring despite normal preoperative values in node-positive colon cancer patients. *Dis Colon Rectum*. 1993 Nov;36(11):1063-8.
27. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004 Oct 21;351(17):1731-40.
28. Eisenberg B, Decosse JJ, Harford F, Michalek J. Carcinoma of the colon and rectum: the natural history reviewed in 1704 patients. *Cancer*. 1982 Mar 15;49(6):1131-4.
29. Newland RC, Chapuis PH, Pheils MT, MacPherson JG. The relationship of survival to staging and grading of colorectal carcinoma: a prospective study of 503 cases. *Cancer*. 1981 Mar 15;47(6):1424-9.
30. Olson RM, Perencevich NP, Malcolm AW, Chaffey JT, Wilson RE. Patterns of recurrence following curative resection of adenocarcinoma of the colon and rectum. *Cancer*. 1980 Jun 15;45(12):2969-74.
31. Zinkin LD. A critical review of the classifications and staging of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 1983 Jan;26(1):37-43.
32. Meyerhardt JA, Mayer RJ. Systemic therapy for colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2005 Feb 3;352(5):476-87.
33. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst*. 2004 Oct 6;96(19):1420-5.
34. Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, Bland KI. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. *Ann Surg Oncol*. 2003 Jan-Feb;10(1):65-71.
35. Greene FL, Stewart AK, Norton HJ. A new TNM staging strategy for node-positive (stage III) colon cancer: an analysis of 50,042 patients. *Ann Surg*. 2002 Oct;236(4):416-21; discussion 21.
36. Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *CA Cancer J Clin*. 2004 Nov-Dec;54(6):295-308.
37. Fitzgerald SD, Longo WE, Daniel GL, Vernava AM, 3rd. Advanced colorectal neoplasia in the high-risk elderly patient: is surgical resection justified? *Dis Colon Rectum*. 1993 Feb;36(2):161-6.

38. Griffin MR, Bergstralh EJ, Coffey RJ, Beart RW, Jr., Melton LJ, 3rd. Predictors of survival after curative resection of carcinoma of the colon and rectum. *Cancer*. 1987 Nov 1;60(9):2318-24.
39. Green JB, Timmcke AE, Mitchell WT, Hicks TC, Gathright JB, Jr., Ray JE. Mucinous carcinoma--just another colon cancer? *Dis Colon Rectum*. 1993 Jan;36(1):49-54.
40. Moertel CG. Chemotherapy for colorectal cancer. *N Engl J Med*. 1994 Apr 21;330(16):1136-42.
41. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Tangen CM, et al. Intergroup study of fluorouracil plus levamisole as adjuvant therapy for stage II/Dukes' B2 colon cancer. *J Clin Oncol*. 1995 Dec;13(12):2936-43.
42. Martenson JA, Jr., Willett CG, Sargent DJ, Mailliard JA, Donohue JH, Gunderson LL, et al. Phase III study of adjuvant chemotherapy and radiation therapy compared with chemotherapy alone in the surgical adjuvant treatment of colon cancer: results of intergroup protocol 0130. *J Clin Oncol*. 2004 Aug 15;22(16):3277-83.
43. Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet*. 1986 Jun 28;1(8496):1479-82.
44. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg*. 1998 Aug;133(8):894-9.
45. Farid H, O'Connell TX. Methods to decrease the morbidity of abdominoperineal resection. *Am Surg*. 1995 Dec;61(12):1061-4.
46. Wibe A, Syse A, Andersen E, Tretli S, Myrvold HE, Soreide O. Oncological outcomes after total mesorectal excision for cure for cancer of the lower rectum: anterior vs. abdominoperineal resection. *Dis Colon Rectum*. 2004 Jan;47(1):48-58.
47. Nagtegaal ID, van de Velde CJ, Marijnen CA, van Krieken JH, Quirke P. Low rectal cancer: a call for a change of approach in abdominoperineal resection. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 20;23(36):9257-64.
48. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. Gastrointestinal Tumor Study Group. *N Engl J Med*. 1985 Jun 6;312(23):1465-72.
49. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, Wieand HS, Collins RT, Beart RW, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med*. 1991 Mar 14;324(11):709-15.

50. Radiation therapy and fluorouracil with or without semustine for the treatment of patients with surgical adjuvant adenocarcinoma of the rectum. Gastrointestinal Tumor Study Group. *J Clin Oncol.* 1992 Apr;10(4):549-57.
51. Wolmark N, Wieand HS, Hyams DM, Colangelo L, Dimitrov NV, Romond EH, et al. Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02. *J Natl Cancer Inst.* 2000 Mar 1;92(5):388-96.
52. Tepper JE, O'Connell MJ, Petroni GR, Hollis D, Cooke E, Benson AB, 3rd, et al. Adjuvant postoperative fluorouracil-modulated chemotherapy combined with pelvic radiation therapy for rectal cancer: initial results of intergroup 0114. *J Clin Oncol.* 1997 May;15(5):2030-9.
53. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, Krook JE, Macdonald JS, Haller DG, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med.* 1994 Aug 25;331(8):502-7.
54. Smalley SR, Benedetti JK, Williamson SK, Robertson JM, Estes NC, Maher T, et al. Phase III trial of fluorouracil-based chemotherapy regimens plus radiotherapy in postoperative adjuvant rectal cancer: GI INT 0144. *J Clin Oncol.* 2006 Aug 1;24(22):3542-7.
55. Goldberg PA, Nicholls RJ, Porter NH, Love S, Grimsey JE. Long-term results of a randomised trial of short-course low-dose adjuvant pre-operative radiotherapy for rectal cancer: reduction in local treatment failure. *Eur J Cancer.* 1994;30A(11):1602-6.
56. Preoperative short-term radiation therapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomized trial. Stockholm Rectal Cancer Study Group. *Cancer.* 1990 Jul 1;66(1):49-55.
57. Pahlman L, Glimelius B. Pre- or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma. Report from a randomized multicenter trial. *Ann Surg.* 1990 Feb;211(2):187-95.
58. Camma C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxi A, Cottone M. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. *JAMA.* 2000 Aug 23-30;284(8):1008-15.
59. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med.* 1997 Apr 3;336(14):980-7.
60. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med.* 2001 Aug 30;345(9):638-46.
61. Gerard A, Buyse M, Nordlinger B, Loygue J, Pene F, Kempf P, et al. Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer. Final results of a randomized study of the

European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Ann Surg.* 1988 Nov;208(5):606-14.

62. Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med.* 2006 Sep 14;355(11):1114-23.

63. Hyams DM, Mamounas EP, Petrelli N, Rockette H, Jones J, Wieand HS, et al. A clinical trial to evaluate the worth of preoperative multimodality therapy in patients with operable carcinoma of the rectum: a progress report of National Surgical Breast and Bowel Project Protocol R-03. *Dis Colon Rectum.* 1997 Feb;40(2):131-9.

64. Bosset JF, Manton G, Lorchel F, Magnin V, Pelissier EP, Gerard JP, et al. Adjuvant and neoadjuvant radiation therapy for rectal cancer. *Semin Oncol.* 2000 Oct;27(5 Suppl 10):60-5.

65. Minsky B, Cohen A, Enker W, Kelsen D, Kemeny N, Ilson D, et al. Preoperative 5-fluorouracil, low-dose leucovorin, and concurrent radiation therapy for rectal cancer. *Cancer.* 1994 Jan 15;73(2):273-80.

66. Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N, Enker WE, Kelsen DP, Saltz L, et al. The efficacy of preoperative 5-fluorouracil, high-dose leucovorin, and sequential radiation therapy for unresectable rectal cancer. *Cancer.* 1993 Jun 1;71(11):3486-92.

67. Yoshikawa R, Kusunoki M, Yanagi H, Noda M, Furuyama JI, Yamamura T, et al. Dual antitumor effects of 5-fluorouracil on the cell cycle in colorectal carcinoma cells: a novel target mechanism concept for pharmacokinetic modulating chemotherapy. *Cancer Res.* 2001 Feb 1;61(3):1029-37.

68. Kohne CH, Schoffski P, Wilke H, Kaufer C, Andreesen R, Ohl U, et al. Effective biomodulation by leucovorin of high-dose infusion fluorouracil given as a weekly 24-hour infusion: results of a randomized trial in patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 1998 Feb;16(2):418-26.

69. de Gramont A, Bosset JF, Milan C, Rougier P, Bouche O, Etienne PL, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J Clin Oncol.* 1997 Feb;15(2):808-15.

70. Porta C, Moroni M, Ferrari S, Nastasi G. Endothelin-1 and 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity. *Neoplasma.* 1998;45(2):81-2.

71. Cwikiel M, Eskilsson J, Wieslander JB, Stjernquist U, Albertsson M. The appearance of endothelium in small arteries after treatment with 5-fluorouracil. An electron microscopic study of late effects in rabbits. *Scanning Microsc.* 1996;10(3):805-18; discussion 19.
72. Cwikiel M, Zhang B, Eskilsson J, Wieslander JB, Albertsson M. The influence of 5-fluorouracil on the endothelium in small arteries. An electron microscopic study in rabbits. *Scanning Microsc.* 1995 Jun;9(2):561-76.
73. Raymond E, Chaney SG, Taamma A, Cvitkovic E. Oksaliplatin: a review of preclinical and clinical studies. *Ann Oncol.* 1998 Oct;9(10):1053-71.
74. Raymond E, Faivre S, Woynarowski JM, Chaney SG. Oksaliplatin: mechanism of action and antineoplastic activity. *Semin Oncol.* 1998 Apr;25(2 Suppl 5):4-12.
75. Rixe O, Ortuzar W, Alvarez M, Parker R, Reed E, Paull K, et al. Oksaliplatin, tetraplatin, cisplatin, and carboplatin: spectrum of activity in drug-resistant cell lines and in the cell lines of the National Cancer Institute's Anticancer Drug Screen panel. *Biochem Pharmacol.* 1996 Dec 24;52(12):1855-65.
76. Raymond E, Faivre S, Chaney S, Woynarowski J, Cvitkovic E. Cellular and molecular pharmacology of oksaliplatin. *Mol Cancer Ther.* 2002 Jan;1(3):227-35.
77. Becouarn Y, Ychou M, Ducreux M, Borel C, Bertheault-Cvitkovic F, Seitz JF, et al. Phase II trial of oksaliplatin as first-line chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients. Digestive Group of French Federation of Cancer Centers. *J Clin Oncol.* 1998 Aug;16(8):2739-44.
78. Diaz-Rubio E, Sastre J, Zaniboni A, Labianca R, Cortes-Funes H, de Braud F, et al. Oksaliplatin as single agent in previously untreated colorectal carcinoma patients: a phase II multicentric study. *Ann Oncol.* 1998 Jan;9(1):105-8.
79. de Gramont A, Figuer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oksaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2000 Aug;18(16):2938-47.
80. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, Le Bail N, Faggiuolo R, Focan C, et al. Phase III multicenter randomized trial of oksaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2000 Jan;18(1):136-47.
81. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. Oksaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med.* 2004 Jun 3;350(23):2343-51.

82. Bingham SA, Day NE, Luben R, Ferrari P, Slimani N, Norat T, et al. Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. *Lancet*. 2003 May 3;361(9368):1496-501.