

# Rektum Kanserlerinde Sfinkter Koruyucu Girişimlerin Neoadjuvan Kemoradyoterapi ile İlişkisi

## Neoadjuvant Chemoradiotherapy and The Sphincter Sparing Surgery Association in Rectal Cancer

Muharrem ÖZTAŞ<sup>1</sup>, İsmail Hakkı ÖZERHAN<sup>2</sup>, Armağan GÜNAL<sup>3</sup>,  
Murat BEYZADEOĞLU<sup>4</sup>, Yusuf PEKER<sup>5</sup>, Sadettin ÇETİNER<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara

<sup>2</sup>Lokman Hekim Üniversitesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara

<sup>3</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

<sup>4</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Ankara

<sup>5</sup>Gülhane Askeri Tıp Akademisi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara

### Öz

Bu çalışma, rektum kanserli hastalarda neoadjuvan kemoradyoterapinin (nKRT) evre gerilemesine ve sfinkter koruyucu cerrahiye olan etkisini ortaya koymak amacıyla yapılmıştır. Neoadjuvan kemoradyoterapi uygulanan distal rektum kanseri olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Hastaların verileri retrospektif olarak taranarak özel olarak hazırlanmış veritabanına kaydedilmiştir. Hastalara uygulanan neoadjuvan tedavi protokolleri, neoadjuvan tedaviye bağlı tümör boyutunda küçülme ve evre gerilemesi oranları ile sfinkter koruyucu cerrahi (SKC) oranları belirlenerek literatür eşliğinde değerlendirme yapılmıştır. Alt ve orta rektum kanseri nedeniyle nKRT uygulanan 88 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların yaş ortalaması 57.6 (21-78), kadın erkek oranı 3/5'dir. Neoadjuvan tedavi sonrası ortalama bekleme süresi 6.5 (4-8) haftaydı. Downsizing, downstaging ve sfinkter korunma oranları sırasıyla %80.7, %65.9, %63.6 (alt rektum için %32.5, orta rektum için %89.6) olarak değerlendirildi. Neoadjuvan tedaviye bağlı dört hastada patolojik tam yanıt (pTY) alınmıştı. Hastalardan 47'sine aşağı anterior rezeksiyon, sekizine çok aşağı anterior rezeksiyon ve bir hastaya intersfinkterik rezeksiyon uygulanmıştı. SKC uygulanan 5 hastada ileri derecede inkontinans olduğu (wexner skoru  $\geq$  9) ve genel olarak hastalarının yaşam kalitesinin bozulmadığı değerlendirildi. Sonuç olarak neoadjuvan tedavi sonrası "downsizing" "downstaging" oranları ve SKC oranlarının literatürle uyumlu olduğu değerlendirildi. Yine literatürde de belirtildiği gibi SKC oranları üzerindeki en etkili faktörler; tümörün seviyesi, anal sfinkter mekanizması ile ilişkisi ve cerrahın tutumu olarak değerlendirildi.

**Anahtar Kelimeler:** Neoadjuvan Tedavi, Sfinkter Koruyucu Cerrahi, Rektum Kanseri

### Abstract

This study was conducted to reveal the effect of neoadjuvant chemoradiotherapy to down-staging and sphincter sparing surgery in rectal cancer. Patients with lower and middle rectum cancer undergoing neoadjuvant chemoradiotherapy were included in the study. The data of the patients were collected retrospectively and recorded in a database. Neoadjuvant treatment protocols applied to the patients, downsizing, downstaging and sphincter sparing surgery rates were determined and evaluation was made in the light of the literature. 88 patients who received neoadjuvant chemoradiotherapy for lower and middle rectal cancer were included in the study. The mean age of the patients was 57.6 (21-78) years, and the ratio of women to men was 3/5. The mean waiting time after neoadjuvant therapy was 6.5 (4-8) weeks. Downsizing, downstaging and sphincter sparing rates were 80.7%, 65.9%, 63.6% (32.5% for the lower rectum, 89.6% for the middle rectum) respectively. The pathological complete response was obtained in four patients. Eight of the patients had undergone very low anterior resection, 47 had low anterior resection and 1 patient had intersphincteric resection. It was evaluated that, 5 patients who underwent sphincter sparing surgery had advanced incontinence score (wexner $\geq$ 9) and their quality of life was generally not impaired. As a result, the rates of downsizing, downstaging and sphincter-sparing surgery rates after neoadjuvant therapy were evaluated to be compatible with the literature. As stated in the literature, the most effective factors on sphincter sparing surgery rates are; the location of the tumor, its relation with the anal sphincter mechanism and the surgeon's attitude.

**Keywords:** Neoadjuvant Treatment, Sphincter Sparing Surgery, Rectal Cancer

### Giriş

Rektum kanserinin tedavisindeki ilerlemelerle birlikte hastaların hastalısız yaşam süreleri artmış ve hastaların yaşam kalitesinin artırılmasına yönelik

çalışmalar ön plana çıkmaya başlamıştır. Bu çalışmalar, özellikle üriner ve seksüel disfonksiyon gelişimi ile sfinkter mekanizmasının korunması üzerinde yoğunlaşmaktadır. Rektum kanser cerrahisinde onkolojik prensiplerden taviz vermemek koşulu ile olabildiğinde sfinkter kompleksi korunmaya çalışılmaktadır. Miles 20. yy başında tüm rektum tümörlerine abdominoperineal rezeksiyon (APR) yapmayı önermiş, 20.yy ortalarında ise kolorektal ve koloanal anastomozlar yapıp anal sfinkterler korunmaya başlanmıştır (1-3). Sfinkter korunmasında dönüm noktalarından bir tanesi distal cerrahi sınırla ilgili yapılan çalışmalar, diğeri ise sirküler staplerin kullanıma girmesidir. Önceleri 5 cm olarak kabul edilen distal cerrahi sınır, önce 3 cm daha sonra da kötü histopatolojik özelliği olmayan tümörler için 1cm, kötü histopatolojik özelliği olan tümörler için 2cm olarak kabul

	ORCID No
Muharrem ÖZTAŞ	0000-0001-6819-6511
İsmail Hakkı ÖZERHAN	0000-0001-5777-8671
Armağan GÜNAL	0000-0002-9923-926X
Murat BEYZADEOĞLU	0000-0003-1035-7209
Yusuf PEKER	0000-0002-0700-6718
Sadettin ÇETİNER	0000-0002-1517-0112

Başvuru Tarihi / Received: 13.05.2020  
Kabul Tarihi / Accepted : 24.07.2021

Adres / Correspondence : Muharrem ÖZTAŞ  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara  
e-posta / e-mail : mmoztas@hotmail.com

edilmiştir. Sirküler staplerin de kullanıma girmesiyle üst ve orta rektum tümörlerinde neredeyse tamamen sfinkter koruyucu cerrahi (SKC) uygulanmaya başlanmıştır (4,5). Alt rektumda ise daha sınırlı oranda SKC uygulanabilmektedir. Neoadjuvan tedavi protokolleriyle ilgili yapılan çalışmalarda özellikle radyoterapi uygulamasını takiben uzun bekleme süresi sonrasında (4-8 hafta) tümör boyutunda ve evresinde gerileme olduğu gösterilmiş ve neoadjuvan radyoterapi (nRT) ile %3-10, neoadjuvan kemoradyoterapi (nKRT) ile %5-30 oranında patolojik tam yanıt (pTY) (T0,N0) alındığı bildirilmiştir (6-10). Neoadjuvan tedaviye bağlı gelişen evre gerilemesi ve tümör boyutunda küçülme nedeniyle tedavinin orta ve özellikle alt rektum tümörlerinde SKC oranlarını artırıp arttırmadığı çok sayıda çalışma ile değerlendirilmiş, ancak çalışmaların büyük bir kısmında bu oranların arttığı gösterilememiştir (11-15). Biz de çalışmamızda neoadjuvan tedavi uyguladığımız orta ve alt rektum tümörlerinde, neoadjuvan tedaviye bağlı gelişen evre gerilemesini değerlendirerek, sfinkter koruyucu cerrahi ile ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

2000-2010 yılları arasında rektum kanseri tanısı alarak kliniğimizde ameliyat edilmiş hastaların verileri retrospektif olarak taranarak analiz edildi. Tümör yerleşimi anal verge ile 12 cm. arasında olan ve nRT veya nKRT uygulanan olgular çalışmaya dâhil edildi. Tüm olguların demografik özellikleri, neoadjuvan tedavi öncesi ve sonrası muayene bulguları, radyolojik (MR, BT, TRUS, PET) ve endoskopik görüntüleme tetkikleri hazırlanan veritabanına kaydedilerek analize dâhil edildi. Değerlendirmeye alınan hastaların neoadjuvan tedavi öncesi ve sonrası fizik muayene bulguları, radyolojik görüntüleme tetkikleri ve kolonoskopileri değerlendirilerek neoadjuvan tedavi öncesi ve sonrası klinik evrelemesi yapıldı. Patolojik evrelemeleri ise mevcut patoloji raporlarından yararlanılarak yapıldı. Ayrıca tüm hastaların patoloji preparatları geriye dönük, tekrar değerlendirilerek histopatolojik olarak tümör gerileme skorlaması yapıldı. SKC uygulanan hastaların inkontinans durumunu ve inkontinansı olan hastaların yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla Wexner inkontinans skorlama anketi yapılarak, skoru 1 puan veya daha fazla olan hastalara fekal inkontinans yaşam kalite değerlendirme anketi yapıldı. Anket çalışması telefonla veya yüz yüze görüşülerek yapıldı. Çalışmaya dahil olan olgular için neoadjuvan tedavi sonrası tümör boyutunda küçülme, evre gerilemesi, pelvik radyoterapi akut dönem komplikasyonları, erken postoperatif morbidite ve SKC oranları açısından değerlendirme yapıldı. Hartman prosedürü uygulanan, neoadjuvan tedavi almayan ve neoadjuvan tedavi almalarına karşın opere edilmemiş alt-orta rektum kanserli

hastalar çalışma dışı bırakıldı. Planlama aşamasında çalışma projesi hazırlanarak GATA yerel etik kurulundan 17.05.2011 tarihli ve 1491-54-11/1539-1542 sayılı onay alındı.

**Neoadjuvan Tedavi Protokolü:** Tedavi planlaması tümörün klinik evresi, tümör lokalizasyonu ve hastanın komorbiditeleri dikkate alınarak yapılmıştır. Hastalara Co-60 teleterapi cihazı ile dört alan RT protokolü ile ışınlama yapılmıştır. RT, 1.8 Gy/fr/gün veya 2 Gy/fr/gün olacak şekilde haftada 5 günlük uygulamayla 23-25 fraksiyonda toplam 45-50 Gy dozunda uygulandı. RT'nin ilk ve son üç günü 350-400 mg/m<sup>2</sup>/gün dozunda 5-FU ve 20 mg/m<sup>2</sup>/gün Ca Lökoverin uygulanmıştır. Üç hastaya ise toplam 25 Gy, 5 fraksiyonda ve günlük 5Gy dozunda uygulama yapılmıştır. Olgular RT sonrası 4-8 hafta içinde opere edilmiştir. 25 Gy radyoterapi uygulanan iki hasta uygulamadan 1 hafta sonra opere edilmiştir. Tedavi sonrası nKRT'ye bağlı oluşan akut dönem komplikasyonlar değerlendirilmiştir.

**Evreleme ve Histopatolojik Değerlendirme:** Tüm olgulara TNM (AJCC 7th.) evreleme sistemi kullanılarak neoadjuvan tedavi öncesi ve sonrası klinik evreleme ile cerrahi sonrası histopatolojik evreleme yapıldı.

**İstatistiksel Değerlendirme:** İstatistiksel analizler için "SPSS 15.0 for Windows" paket programı kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmada normal dağılıma uyan değişkenler için t testi, uymayanlar için Mann Whitney U testi kullanıldı. Bağımlı grupların karşılaştırılmasında sürekli değişkenler için Wilcoxon testi, kesikli değişkenler için Mc Nemar testi kullanıldı. Değişkenler arası ilişkinin değerlendirilmesinde Pearson ve Spearman korelasyon testleri kullanıldı. P<0.05 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Lokal ileri rektum kanseri nedeniyle neoadjuvan tedavi alan 88 hasta çalışmaya alındı. Hastaların kadın erkek oranı 3/5, yaş ortalaması 54.57±14.73 (21-78) olarak tespit edildi. Patolojik değerlendirme sonucu tümörlerin %86.4 oranında adenokarsinom ve %12.5 oranında müsinöz karsinom olduğu görüldü. Bir olguda patoloji sonucu taşlı yüzük hücreli karsinom olarak rapor edilmişti. Diferansiyasyon dereceleri açısından yapılan değerlendirmede %85.2 oranla en sık, orta derecede diferansiye tümör izlendi. Tümörlerin %11.4'ü az diferansiye %3.4'ü ise iyi diferansiye olarak raporlanmıştır. Tedavi sonrası KRT'ye bağlı bir hastada grade IV hematolojik komplikasyon ve 2 hastada grade III komplikasyon izlenmiştir. En sık %40.9 oranında cilt ve %39.8 oranında alt GİS ile ilgili komplikasyonlar izlenmiştir.

Neoadjuvan tedavi öncesi ile postoperatif histopatolojik tümör boyularının karşılaştırılmasında, tümör boyutlarındaki gerileme

istatistiksel olarak anlamlı derecede idi ( $p<0.001$ ). Neoadjuvan tedavi öncesi ve sonrası tümör boyutları, klinik evrelemesi ile postoperatif histopatolojik evrelemesi T, N, ve evre için ayrı ayrı olarak Tablo 1-4’de verilmiştir. Neoadjuvan tedavi öncesi klinik N evresi ile Patolojik N evresi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede gerileme olduğu tespit edildi ( $p<0.001$ ).

**Tablo 1.** Makroskopik tümör boyutları

Makroskopik Tümör Boyutları	Ortalama ± SS	Ortanca	Min-Mak
Neoadjuvan tedavi öncesi	5.02± 1.47 cm	5 cm	2 – 8 cm
Neoadjuvan tedavi sonrası	3.81± 1.45 cm	4 cm	1 – 8 cm
Patolojik	2.84 ± 1.63 cm	3 cm	0 - 6.5 cm

**Tablo 2.** Klinik ve histopatolojik T evreleri

	nKRT Öncesi		nKRT Sonrası		Histopatolojik	
	n	%	n	%	n	%
T1	0	0	0	0	3	3.4
T2	1	1.1	10	11.4	11	12.5
T3	75	85.2	68	77.3	60	68.2
T4	2	2.3	2	2.3	5	5.7
T4 <sup>a</sup>	10	11.4	8	9.1	5	5.7
T4 <sup>b</sup>						
Patolojik Tam Yanıt					4	4.5

**Tablo 3.** Klinik ve histopatolojik N evreleri

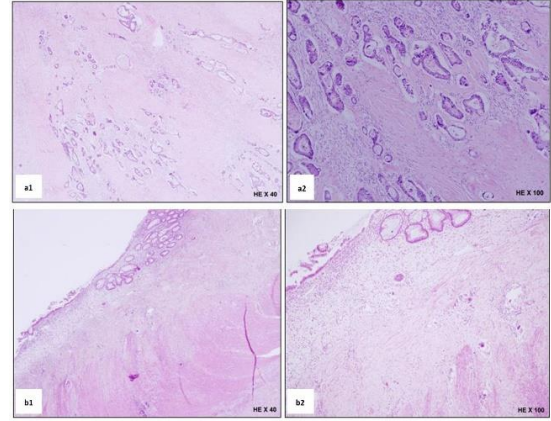
N Evresi	nKRT Öncesi		nKRT Sonrası		Histopatolojik	
	n	%	n	%	n	%
N0	5	5.7	22	25.0	37	42.0
N1 (N1a-N1b-N1c)	37	42.0	38	43.2	35	39.8
N2a	11	12.5	11	12.5	6	6.8
N2b	35	39.8	17	19.3	10	11.4

**Tablo 4.** Klinik ve histopatolojik TNM evreleri

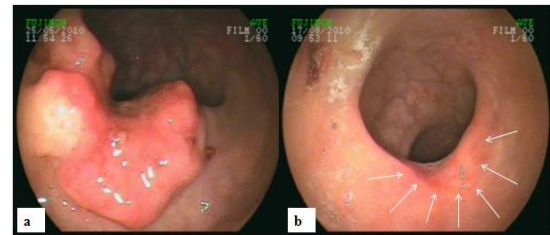
Evre	nKRT Öncesi		nKRT Sonrası		Histopatolojik	
	n	%	n	%	n	%
I	0	0	6	6.8	10	11.4
IIa	5	5.7	15	17.0	21	23.9
IIb	0	0	1	1.1	1	1.1
IIc	0	0	0	0	1	1.1
IIIa	1	1.1	3	3.4	4	4.5
IIIb	44	50.0	43	48.9	34	38.6
IIIc	38	43.2	20	22.7	13	14.8
Patolojik Tam Yanıt					4	4.5

Hastaların 43’ünde (%48.86) neoadjuvan tedavi sonrası yapılan klinik evreleme ile patolojik evrelemenin aynı olduğu izlendi. Hastaların 11’inde (%12.5) aşağı, 34’ünde ise (%38.63) yukarı evreleme yapılmıştı.

Neoadjuvan tedavi sonrası dört (%4.5) hastada pTY olduğu izlendi. Kalan hastalardan 32’sinde orta derecede, 26’sında minimal ve 26’sında zayıf yanıt alınmıştı. Sırasıyla minimal yanıt alınan ve tam yanıt alınan hastalarımıza ait örnek histopatolojik görüntüler Şekil 1’de, patolojik tam yanıt elde edilen hastalardan bir tanesinin neoadjuvan tedavi öncesi



**Şekil 1.** a1, a2: minimal yanıt, b1, b2: tam yanıt. (Sırasıyla x40 ve x100 büyütme görüntüleri)



**Şekil 2.** Patolojik tam yanıt alınan hasta. a: nKRT öncesi b. nKRT sonrası

ve sonrası kolonoskopik görüntüsü Şekil 2’de verilmiş olup, tedavi sonrası tümör dokusu tamamen kaybolmuş ve yerini fibrozise bırakmıştır.

Hastaların 32’sine APR ve 56’sına SKC [47 hastaya; aşağı anterior rezeksiyon (AAR), 8 hastaya; çok aşağı anterior rezeksiyon (ÇAAR), 1 hastaya; intersfinkterik rezeksiyon (İSR)] uygulanmıştı. APR veya SKC uygulanan hastalar için ortalama tümör yerleşim seviyeleri ve seviyeye göre sfinkter korunma oranları Tablo 5’te verilmiş olup sfinkter korunan ve korunmayan gruplar arasında seviye açısından karşılaştırmada istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0.001$ ).

**Tablo 5.** Tümör yerleşim seviyeleri ve seviyeye göre sfinkter korunma oranları

	Tümör yerleşim seviyeleri		
	Ortalama±SS	Ortanca	Min – Maks
Toplam (n=88)	6.40 ± 2.23 cm	7 cm	2 – 11 cm
Sfinkter korunanlarda (n=56)	7.53 ± 1.66 cm	7 cm	4 – 11 cm
Sfinkter korunmayanlarda (n=32)	4.43 ± 1.66 cm	4 cm	2 – 8 cm
Seviyeye göre sfinkter korunma oranları			
	n	%	
≤6 CM (45.5%)	Sfinkter korunan	13	<b>32.5</b>
	Sfinkter korunmayan	27	67.5
7CM≤ (54.5%)	Sfinkter korunan	43	<b>89.6</b>
	Sfinkter korunmayan	5	10.4
Toplam	Sfinkter korunan	56	<b>63.6</b>
	Sfinkter korunmayan	32	33.4

Cerrahi piyeeslerde ortalama 2.20±2.21 malign lenf nodu olduğu izlendi. SKC uygulanan 56 hastadan 4'ünde distal cerrahi sınırın bir cm'den az, dokuz hastada 1-2 cm arası ve 43 hastada 2 cm'den fazla olduğu görüldü.

Hastalarda, erken postoperatif dönemde %20.5 oranında komplikasyon izlenmişti. En sık komplikasyon 12 hasta ile yüzeysel cerrahi alan enfeksiyonuydu. Bir hastada ise anastomoz kaçağı gelişmişti. Erken postoperatif komplikasyon açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0.604). Korelasyon testlerinde, tümör seviyesi ile wexner skorları arasında negatif yönde, orta düzeyde (R=-0.363) istatistiksel olarak anlamlı (p=0.01) bir ilişki bulunmuştur. Wexner skorları ile yaşam biçimi skorları arasında negatif yönde, orta düzeyde (R=-0.595) istatistiksel olarak anlamlı (p<0.001), üstesinden gelme skorları arasında negatif yönde, orta düzeyde (R=-0.526) istatistiksel olarak anlamlı (p=0.001) bir ilişki bulunmuştur. İSR ve ÇAAR uygulanan hastalarla AAR yapılan hastaların wexner ve FIQL skorları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (Wexner skoru için p değeri; 0.094, FIQL skoru alt maddeleri için p değerleri; 0.604, 0.944, 0.732, 0.180'dir)

## Tartışma

Kısa tedavi süresi, erken ameliyat, düşük maliyetler ve daha iyi hasta uyumu nedeniyle kısa süreli nRT (5x5 Gy) yaklaşımı avantajlı görünmesine karşın geç toksisite oranında yükselmeye neden olmakta ve radyoterapiden sonra birkaç haftalık bekleme süresine izin verildiğinde gözlenen bir durum olan tümör boyutunda küçülme olmamaktadır (16,17). Ek olarak, toksisiteyi artırabilme ihtimalinden dolayı bu yaklaşımda kemoterapi, radyoterapi ile kombine edilememektedir. Uzun süreli preoperatif RT rejiminde çoğu kez tümörün radyasyona duyarlılığını artırmak için eş zamanlı kemoterapi eklenmektedir. Hastalarımızın 85'ine uzun dönem nKRT, kalan 3 hastaya ise kısa dönem yüksek doz RT uygulanmıştı. En az dört hafta beklendikten sonra opere edilen 85 hastamızın 71'inde (%80.7) downsizing izlendi. Bujco ve ark.'nın çalışmasında uzun dönem nKRT uygulamasında kısa dönem tedaviye oranla tümör boyutunda ortalama 1.9 cm gerileme olduğu izlenmiş (14). Bujco ve ark. 4596 hastayı içeren sistematik derlemelerinde ise ortalama tümör boyunda nKRT alanlarla kontrol grubu arasında 2 cm kadar fark olduğu belirlemişler (15). Hastalarımızda da tümör boyutu açısından, literatürle uyumlu olarak makroskopik değerlendirmede yaklaşık 2cm'lik küçülme olduğu izlendi.

Neoadjuvan tedavilerin birincil amacı sfinkter koruyucu cerrahi oranlarını artırmak olmasa da sınırdaki vakalarda distal rezeksiyon sınırında

gerileme olan hastalarda sfinkter koruyucu cerrahi oranlarını artırdığını belirten yayınlar mevcuttur(12). Primer sonuç ölçütü olarak SKC değerlendiren Bujco ve ark.'nın çalışmasında 316 hasta uzun dönem nKRT ve kısa dönem RT gruplarına randomize edilmiş ve sonuçta SKC açısından iki kol arasında bir fark bulunamamıştır (14). Bu çalışmada nKRT grubunda %15, RT grubunda ise %1 pTY izlenmiştir. SKC açısından preoperatif RT veya nKRT verilen toplam 4596 hasta içeren 10 randomize çalışmanın sistematik analizinde tümör boyutunda küçülmeden sonra bile SKC'nin daha olası olduğu doğrulanamamıştır. Bu çalışmada da nKRT alanlarda sfinkter korunma oranları genellikle %50-70 arasında izlenmiş(15). nRT ile cerrahiye karşılaştıran ve nRT ile nKRTyi karşılaştıran iki COCHRANE sistematik analizinde de neoadjuvan tedavi rejimlerinin SKC oranlarını artırdığı doğrulanamamıştır (11,13). Alman CAO/ARO/AIO-94 çalışmasında isenKRT ile tedavi öncesi cerrah tarafından APR kararı verilen 194 hastada SKC oranının arttığı bildirilmiştir (18). Neoadjuvan tedavi sonrası SKC oranlarının değişmediğini belirten yayınlarda ortak neden olarak cerrahların hastalara uygulayacakları cerrahi tedavi yöntemine neoadjuvan tedavi öncesi karar vermeleri ve neoadjuvan tedavi sonrası alınan yanıtı bakmaksızın planladıkları cerrahi uygulamaları gösterilmiştir (14). Ayrıca Bujco ve ark.'nın (15) metaanalizlerinde tümörde neoadjuvan tedaviye bağlı görülen çevresel çekilmenin (shrinkage) anal kanala yakın tarafta daha az olduğu, bunun da rektum distalinin proksimaline oranla daha az mobil olmasından kaynaklandığı vurgulanmış, bu asimetric küçülmenin distal cerrahi sınır güvenliğini tehlikeye atma ihtimalinin de sfinkter korunma oranlarında etkili olduğu bildirilmiştir. Değişik çalışmalarda neoadjuvan tedavi sonrası uygulanan SKC oranları farklılık göstermekle birlikte orta ve alt rektum birlikte değerlendirildiğinde %50-%70 arasında değişmektedir (10,11,13). Geleneksel cerrahi ilkeler, cerrahın eğilimleri ve tecrübesi sfinkter SKC'de neoadjuvan tedaviden daha önemli bir etken gibi görünmektedir. Kliniğimizde de benzer bir yaklaşım söz konusudur. Hastalara uygulanacak cerrahi tedavi multidisipliner bir ekiple planlanmakta ve neoadjuvan tedavi sonrası önceden planlanan cerrahi tedavi aynen uygulanmaktadır. Distal tümör sınırında belirgin gerileme olan birkaç hasta dışında bu uygulamada bir değişiklik olmamıştır. Neoadjuvan tedavi alan 88 hastanın 56'sına SKC uygulanmışken 32'sine APR uygulanmıştır. Tümör seviyesine göre değerlendirme yapıldığında 7 cm ve üzeri lokalizasyonlu lezyonlarda %89.6 oranında 6cm ve aşağı yerleşimli lezyonlarda ise %32.5 oranında SKC uyguladığımızı gördük. Tüm lokalizasyonlarda ise (alt ve orta rektum için) sfinkter korunma oranı %63.6 idi. Bu oranın literatürle uyumlu olduğu değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen hasta grubu

neoadjuvan tedavi alan alt ve orta rektum tümörü olan hastalar olduğu için üst rektum tümörleri çalışma dışında kalmıştır. Dolayısıyla bizim çalışmamızda bulduğumuz toplam %63.6 oranı orta ve alt rektum tümörlerini kapsamaktadır. Alt, orta ve üst rektum birlikte değerlendirildiğinde bu oran çok daha fazla olacaktır. Alt rektum tümörlerinde özellikle 5 ve 6. cm lokalizasyonlu lezyonlarda sfinkter korunma oranlarını etkileyen en önemli faktör eksternal anal sfinkterlerin lezyon tarafından infiltre edilip edilmemesidir. Bu infiltrasyonu değerlendirmede transrektal ultrasonografi (TRUS) ve endorektal coil MR ön plana çıkmaktadır. Özellikle deneyimli bir radyolog tarafından yapılan TRUS, bize sağlıklı bir değerlendirme yapma imkanı verecektir. TRUS ve/veya endorektal coil MR ile değerlendirmede eğer eksternal anal sfinkter tutulumu yoksa intersfinkterik rezeksiyon yöntemi ile hastaların bir kısmında daha sfinkter koruyucu cerrahi uygulanabilecektir.

Neoadjuvan tedavi tümörde belirgin histopatolojik değişikliklere neden olmaktadır. Bu hastalarda piyesin, histolojik incelemesi sonucu kalıntı tümörün stromal doku ile birlikte değerlendirilmesi yapılarak tümör gerileme skorlaması yapılmalıdır. İlk olarak Drowak tarafından tanımlanmış olan tümör regresyon derecesinin, yapılan birçok çalışmada ve AJCC 7. baskısında hastalısız sağkalım için bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (7,19,20). Patolojik tam yanıt oranları çalışmalarda % 5 ile %28 arasında değişmekte ve özellikle RT uygulamasına oranla KRT uygulamasında bu oranın arttığı vurgulanmaktadır (7-11,19,20). Bizim hastalarımızda patolojik tam yanıt 4 hastada ve %4.5 oranında tespit edilmiştir. Bu oran literatürle bildirilen oranlara göre daha düşüktür. Bunun nedenlerinden bir tanesi, çalışmamız 10 yıllık süreci ilgilendirdiğinden, özellikle ilk dönemlerde neoadjuvan tedavi kararı verilen hastalardaki tümörlerin kitlesel olarak daha büyük ve daha ileri evre olması olabilir.

2007 yılında yayımlanan bir COCHRANE sistematik analizinde 28 çalışma değerlendirilmiş ve nRT'nin SKC açısından avantaj sağlamadığı bildirilmiştir. Bu hastalarda pelvik ve perineal yara komplikasyonları ile uzun dönemde anorektal ve seksüel disfonksiyonların RT ile arttığı ve tedavi protokolüne kemoterapinin eklenmesi ile patolojik tam yanıtın arttığı değerlendirilmiştir (11). İki ayrı randomize klinik çalışmada da lokal ileri evre rektum kanserli hastalarda tek başına preoperatif radyoterapiye oranla preoperatif kemoradyoterapinin daha üstün antitümör aktivitesine sahip olduğunu gösterilmiştir (7,12). Bu çalışmalarda SKC açısından sınırlı bir fayda olduğu bildirilmiştir. Gerard ve ark. yaptığı Fransız FFCD 9203 çalışmasında, 762 lokal ileri evre rektum kanserli hasta preoperatif radyoterapi (45Gy) ve 5-FU/Lökoverin kemoterapisinin eklendiği

kemoradyoterapi grubuna randomize edilmiştir (21). Çalışmada nKRT'nin nRT ile karşılaştırıldığında pTY'yi artırdığı gösterilmiştir (21). 2009 yılına yayımlanan COCHRANE sistematik analizinde nRT ve nKRT etkinliği karşılaştırılmış. Toplam 2404 hastanın değerlendirilmesi sonucu, kemoradyoterapi ile pTY'nin arttığı, SKC açısından fark olmadığı bildirilmiştir. Ayrıca kemoterapinin grade III-IV toksisite oranlarını attığı belirtilmiştir (13). Alman CAO/ARO/AIO-94 çalışmasında LİRK için nKRT, postoperatif kombine tedaviyle karşılaştırılmış ve preoperatif yaklaşımda, lokal nüksle birlikte akut/kronik toksisite daha az olarak değerlendirilmiştir (18). Braendengen ve ark. 207 hastayı içeren çalışmasında, LİRK'lı hastalarda preoperatif RT tek başına yada KT ile birlikte kullanılarak hastalar randomize olarak iki gruba ayrılmıştır (8). Hastalarda RT'ye kemoterapi eklenmesi ile istatistiksel olarak daha yüksek oranda patolojik tam yanıt (%16'ya karşı %7), elde edilmiş (8). Buna karşın grade 3 ve 4 toksisite (başlıca gastrointestinal) anlamlı olarak nKRT uygulanan hastalarda daha sık görülmüştür (%29 a karşı %6) (8). Radyoterapiye bağlı toksisite radyasyonun başlangıcından kısa süre sonra oluşur ve sıklıkla 3-10 hafta devam eder. Bazı hastalarda semptomlar çok şiddetlidir ve tedavinin kesilmesi zorunlu olabilir. Geç toksisite tedaviden birkaç ay sonra gelişir. Radyasyon bölgesine ve doza bağlı olarak semp-tomlar değişebilir. Radyoterapiye bağlı gelişebilecek komplikasyonlar The European for Research and Treatment of Cancer grubu (EORTC) ve Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) tarafından derecelendirilmiştir (22,23). Hastalarımızda neoadjuvan tedaviye bağlı olarak 1 hastada grade IV ve 2 hastada grade III komplikasyon izlendi. Ençok %40.9 oranı ile cilt ve %39.8 oranı ile alt GİS ile ilgili komplikasyonlar izlendi. İzlenen diğer komplikasyonlar grade I-II seviyesindeydi. Literatürle karşılaştırıldığında grade III-IV komplikasyon oranının belirgin olarak düşük olduğu ve dört alan radyoterapi uygulamasının bunda etkili olabileceği değerlendirildi.

Neoadjuvan radyoterapiye bağlı olarak görülen özellikle kronik dönem komplikasyonlar da hastaların yaşam kalitesini ve sfinkter fonksiyonlarını önemli ölçüde etkileyebilmektedir. Çalışmalarda neoadjuvan tedavi protokollerinin ve uygulanan cerrahi prosedürlerin bir dereceye kadar seksüel, ürüner ve sfinkter fonksiyon bozukluklarına yol açtığı gösterilmiştir (11). Bir prospektif çalışmada nKRT'nin anal sfinkter dinlenme ve sıkma başınlarını anlamlı olarak düşürdüğü bildirilmiştir (24). Van De Velde ve ark. ameliyat öncesi radyoterapi alan AAR'li hastalarda fekal inkontinans oranını %61.5, almayanlarda ise %38.8 olarak bulmuşlardır (25). Benzer bir çalışmada da bu oran %57'ye karşı %26 olarak bildirilmiştir (26). SKC uyguladığımız ve ulaşabildiğimiz 49 hastanın wexner ile değerlendirmesi sonucu 19'unda hafif

derecede, 13'ünde orta derecede ve 5'inde ileri derecede inkontinans gelişmişti. Değişik derecelerde inkontinans olan hastaların yaşam kalite değerlendirme anketi (FIQLI) ile değerlendirilmesi sonucu, hastalarda normale göre yaşam kalitesi açısından belirgin düşüş olmadığını tespit ettik. Literatürde özellikle neoadjuvan tedavilerin sfinkter fonksiyonları üzerine belirgin etkileri olduğu değerlendirilmekte ancak bu etkinin ne kadarının radyoterapiye ne kadarının cerrahiye bağlı olduğu net olarak değerlendirilememektedir. Biz de neoadjuvan tedavi ve takiben cerrahi uyguladığımız hastalarımızdaki bu sonuçların kabul edilebilir düzeyde olduğunu değerlendirdik.

Rektum kanserlerinde tüm görüntüleme tetkiklerine rağmen ameliyat öncesi dönemde halen yukarı ve aşağı evreleme sorunu mevcut olup, bu tümörün çevresinde yaptığı doku reaksiyonları, inflamasyon ve fibrozisten kaynaklanmakta ve MR ve TRUS ile bu reaksiyonların tümörden ayırt edilmesinde zorluklar yaşanmaktadır. Tümörün yukarı evrelenmesi %6-22 oranlarında görülürken aşağı evreleme daha düşük oranda ve %1-13 oranında görülmektedir (27,28). Çalışmamızda neoadjuvan tedavi sonrası yapılan klinik evreleme ile histopatolojik evrelemeyi karşılaştırdığımızda 88 hastadan 43'ünde (%48.86) klinik evrelemenin patolojik evrelemeyle aynı olduğu izlendi. Hastaların 11'inde (%12.5) aşağı evreleme, 34 hastada ise (%38.63) yukarı evreleme yapılmıştı. Yukarı evrelemenin literatürle karşılaştırıldığında fazla olduğunu gördük. Sonuçta tüm rektum kanserli hastalar preoperatif dönemde multidisipliner bir ekiple, MR, ERUS ve BT'nin birlikte değerlendirilmesiyle evrelendirilmeli, gerektiğinde PET tetkikinden de faydalanılarak sistemik tutulum varsa ortaya konmalı, özellikle yaşlı hastaların komorbiditeleri ve sfinkter fonksiyonları objektif kriterlerle ortaya konmalı ve uygulanacak tedavi hasta bazında planlanmalıdır.

Histopatolojik değerlendirme sonucu tümörler %85.2 orta derecede diferansiye, %3 diferansiye ve %10 az diferansiye olarak rapor edilmişti. Ayrıca, %86.4 oranında adenokarsinom, %12.5 oranında müsinöz karsinom ve %1.1 oranında taşlı yüzük hücreli karsinom izlendi. Diferansiyasyon dereceleri ve histopatolojik tümör tiplerinin oranı literatürle uyumluydu (10).

Bin onbir hastanın değerlendirildiği EORTC 22921 çalışmasında cerrahi sonrası değerlendirmede neoadjuvan radyoterapi alanlarda ortalama 9 adet ve neoadjuvan kemoradyoterapi alanlarda ortalama 7 adet lenf nodu eksize edildiği ve malign lenf nodu sayılarının nRT grubunda ortalama 0.86, nKRT grubunda ortalama 1.52 olduğu bildirilmiştir (10). Hastalarımızda çıkardığımız lenf nodu sayısı ortalama  $14.13 \pm 7.87$  olup malign lenf nodu sayısı ortalama  $2.20 \pm 2.81$ 'dir. Sonuçta neoadjuvan tedavi sonrası çıkarılan ortalama lenf nodu sayıları literatürle uyumlu olup çıkarılması önerilen 12 adet

lenf nodu sayısında sağlandığı görülmektedir (10,19,29). Ayrıca çalışmamızda, histopatolojik N0 %42 oranında, downstaging ise 58 hasta ile %65.9 oranında idi. Bu oranlarda literatürle uyumlu olarak değerlendirildi. Sonuç olarak; neoadjuvan tedavi sonrası hastalar rektal digital muayene, MR, TRUS, rijit rektoskopi ile ayrıntılı olarak tekrar incelenmeli ve distal tümör marjiniinde çekilme olan hastalar İSR dahil sfinkter koruyucu cerrahi açısından tekrar değerlendirilmelidir. Hastaya planlanacak adjuvan tedavi için hastanın ilk yapılan klinik evrelemesi baz alınmalı, ancak neoadjuvan tedavi sonrası uygulanacak cerrahi açısından ilk klinik evrelemesi ile birlikte neoadjuvan tedavi sonrası yapılan değerlendirmesinde göz önünde bulundurulmalıdır. Mevcut bilimsel veriler ışığında rektum kanserinin primer ve küratif tedavi yöntemi patolojik tam yanıt alınan hastalar dahil cerrahidir. Ancak özellikle patolojik tam yanıt alınan ve distal tümör marjiniinde çekilme olan hastalar uygulanacak cerrahi öncesi sfinkter koruyucu cerrahi açısından mutlaka tekrar değerlendirilmelidir.

#### Teşekkür

Makalenin yazımında çok katkısı bulunan ve makalenin yazarlarından değerli bilim insanı Prof. Tbp. Tuğğ. Yusuf PEKER, maalesef makalenin de konusu olan kolon kanserinden dolayı 5 Eylül 2015 tarihinde ebediyete kavuşmuştur. Hocamıza teşekkürü bir borç biliriz.

**Etik Kurul Onayı:** Gülhane Askeri Tıp Akademisi Yerel Etik Kurulu'ndan 17.05.2011 tarihli ve 1491-54-11/1539-1542 sayılı onay alınmıştır.

#### Kaynaklar

1. Miles, WE. A Method of Performing Abdomino-Perineal Excision for Carcinoma of the Rectum and of the Terminal Portion of the Pelvic Colon. (1908, Reprinted from LANCET II:1812-1813. 1908) CA Cancer J Clin.1971;21:361-4.
2. Dixon CF. Anterior resection for malignant lesions of the upper part of the rectum and lower part of the sigmoid. Ann Surg. 1948;128:425-42.
3. Goligher JC. Resection with restoration of continuity in the treatment of carcinoma of the rectum and rectosigmoid. Postgrad Med J. 1951;27:568-75.
4. Hermanek P, Gall FP. Safe aboral distance in the sphincter-preserving resection of the rectum. Chirurg. 1981;52:25-9.
5. Pollett WG, Nicholls RJ. The relationship between the extent of distal clearance and survival and local recurrence rates after curative anterior resection for carcinoma of the rectum. Ann Surg. 1983;198:159-63.
6. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. N Engl J Med. 2001;345:638-46.
7. Bosset JF, Calais G, Daban A. Does the addition of chemotherapy to radiation increase acute toxicity in patients with rectal cancer; Report of 22921 EORTC phase 3 trial. J Clin Oncol. 2003;21:294.
8. Braendengen M, Tveit KM, Berglund A, et al. Randomized phase III study comparing preoperative radiotherapy with chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer. J Clin Oncol. 2008;26:3687.

9. Claus Rödel, Peter Martus, Thomas Papadopoulos, et al. Prognostic Significance of Tumor Regression After Preoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 8688-96.
10. Bosset JF, Calais G, Mineur L, et al. Enhanced Tumorocidal Effect of Chemotherapy With Preoperative Radiotherapy for Rectal Cancer: Preliminary Results—EORTC 22921. *J Clin Oncol.* 2005; 23:5620-7.
11. Wong RK, Tandan V, De Silva S, Figueredo A. Preoperative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2): CD002102.
12. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355:1114-23.
13. Ceelen WP, Van Nieuwenhove Y, Fierens K. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009, Issue 1. Art.No.: CD006041.
14. Bujko K, Nowacki MP, Nasirowska-Guttmejer A, et al. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. *Radiother Oncol.* 2004;72:15-24.
15. Bujko K, Kepka L, Michalski W, et al. Does rectal cancer shrinkage induced by preoperative radio(chemo)therapy increase the likelihood of anterior resection? A systematic review of randomised trials. *Radiother Oncol.* 2006;80:4-12.
16. Swedish Rectal Cancer Trial. Local recurrence rate in a randomized multicentre trial of preoperative radiotherapy compared to surgery alone in resectable rectal carcinoma. *Eur J Surg.* 1996;162:397-402.
17. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomised trial. *J Clin Oncol.* 1999;17:2396-402.
18. Sauer R. Adjuvant versus neoadjuvant combined modality treatment for locally advanced rectal cancer: first results of the German rectal cancer study (CAO/ARO/AIO-94). *Int J radiat Oncol Biol Phys.* 2003;57:124-5.
19. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *Colon and Rectum. AJCC Cancer Staging Manual* 7th. Printing, 2010, page:143-164.
20. Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int j Colorectal Dis.* 1997; 12: 19-23.
21. Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFC0203. *J Clin Oncol.* 2006;24:4620-5.
22. www.rtog.org Research Associates Adverse Event Reporting Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria.aspx erişim tarihi: ocak 2011
23. www.rtog.org Research Associates Adverse Event Reporting RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Schema.aspx erişim tarihi: ocak 2011
24. Canda AE, Terzi C, Gorken IB, et al. Effects of preoperative chemoradiotherapy on anal sphincter functions and quality of life in rectal cancer patients. *Int J Colorectal Dis.* 2010 Feb;25(2):197-204.
25. Lange MM, den Dulk M, Bossema ER, Maas CP, Marijnen CAM, Van De Velde CJH. Risk factors for faecal incontinence after rectal cancer treatment. *Br J Surg.* 2007;94:1278-84.
26. Pollack J, Holm T, Cedermark B, Holmström B, Mellgren A. Long-term effect of preoperative radiation therapy on anorectal function. *Dis Colon Rectum.* 2006;49:345-52.
27. Maier AG, Barton PP, Neuhold NR, Herbst F, Teleky BK, Lechner GL. Peritumoral tissue reaction at transrectal US as a possible cause of overstaging in rectal cancer: Histopathologic correlation. *Radiology.* 1997;203:785-9.
28. Tio TL, Coene PPLO, van Delden OM, Tytgat GNJ. Colorectal carcinoma: Preoperative TNM classification with Endosonography. *Radiology.* 1991;179:165-70.
29. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Rectal Cancer, V.2.2010. www.nccn.org. Erişim tarihi Mart 2010