

# Rezeke edilebilir lokal ileri evre rektum kanserinde floroprimidin bazlı kemoterapi ile eş zamanlı ameliyat öncesi radyoterapi

Preoperative radiotherapy with concomitant fluoropyrimidine-based chemotherapy for resectable locally advanced rectal cancer

Beste Melek ATASOY,<sup>1</sup> Faysal DANE,<sup>2</sup> Hale ÇAĞLAR,<sup>1</sup> Evrim TEZCANLI,<sup>3</sup> Asım CİNGİ,<sup>4</sup>  
Ufuk ABACIOĞLU,<sup>1</sup> Serdar TURHAL,<sup>2</sup> Cumhuriyet YEĞEN<sup>4</sup>

*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi <sup>1</sup>Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı,*

*<sup>2</sup>İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı; <sup>3</sup>Acıbadem Kozyatağı Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği;*

*<sup>4</sup>Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı*

## AMAÇ

Rezeke edilebilir lokal ileri evre rektum kanserinde ameliyat öncesi kemoradyoterapi sonrası tedavi cevapları, sağkalım süreleri, tümör ve hastaların demografik özellikleri değerlendirildi.

## GEREÇ VE YÖNTEM

T3/T4 rektum adenokarsinomu tanılı, 50 (dağılım, 36-77 yaş) hasta incelendi. Tedavi öncesi 30 (%60) hastada tümör başlangıcı anal girimden ilk 5 cm içindeydi. Yirmi dört (%48) hastada nod pozitifliği. Radyoterapi doğrusal hızlandırıcıyla konformal teknikle pelvik alana ortalama 45 Gy uygulandı. Eş zamanlı floroprimidin oral (n=18) veya intravenöz olarak (n=32) olarak verildi.

## BULGULAR

Ortalama takip 17 ay, iki yıllık lokal kontrol, hastaliksız sağkalım ve tüm sağkalım oranları sırasıyla %93,6, %90,3 ve %93,3 idi. Distal tümörlerde sfinkter koruyucu cerrahi oranı %43, tüm hastalarda evre küçülmesi oranı %35 idi. Yedi hastada tam cevap (ypT0N0) elde edildi. kT4 hastalık (p=0,01), lenfovasküler- perinöral invazyon (p=0,01) ve pN+ (p=0,02) kötü prognoz göstergesiydi. Derece 3 yan etki oranı %8 idi.

## SONUÇ

Ameliyat sonrası tedaviye benzer sonuçları ve sfinkteri koruma şansı ile ameliyat öncesi multimodalite yaklaşımı, lokal ileri evre rektum kanserinde tedavi kararında iyi bir seçenek olabilir.

**Anahtar sözcükler:** Kemoradyoterapi; neoadjuvan tedavi; rektum kanseri; Türk nüfusu.

## OBJECTIVES

To investigate the treatment results and tumor and patient characteristics in patients with resectable locally advanced rectum cancer (LARC) who were treated with preoperative chemoradiation.

## METHODS

T3/T4 rectal adenocarcinoma patients (n=50) were evaluated retrospectively. Tumors were located within 5 cm of the anal verge in 60% of patients. Twenty-four (48%) of the patients had positive lymph nodes. Pelvic radiotherapy was administered with a median dose of 45Gy in linear accelerator. Concurrent fluoropyrimidine was given orally (n=18) or intravenously (n=32).

## RESULTS

Median follow-up was 17 months. Two-year local control, disease-free survival and overall survival were 93.6%, 90.3% and 93.3%, respectively. Sphincter-preserving surgery rate was 43% for distal tumors. Downstaging was observed in 35% with seven ypT0N0 cT4 (p=0.01), lymphovascular-perineural invasion (p=0.01) and pN+ (p=0.02) were predictive for a worse prognosis. Grade 3 toxicity was observed in 8% of patients.

## CONCLUSION

Preoperative chemoradiotherapy demonstrated similar benefit regarding sphincter preservation with that of standard postoperative multimodality therapies in LARC patients.

**Key words:** Chemoradiotherapy; neoadjuvant treatment; rectal cancer; Turkish patients.

Standart tedavisi cerrahi olan rektum adenokanserinde lokal ileri hastalıkta tek modaliteyle nüks oranlarının %15'in üzerinde olması hastalık kontrolünde yardımcı tedavi yöntemlerini gerekli kılmıştır.<sup>[1-4]</sup> Lokal-bölgesel nüksün sık rastlandığı bu hastalarda özellikle ileri evrede lokal-bölgesel ve uzak kontrolün sağlanmasında birden fazla tedavi yöntemiyle tedavinin gerçekleştirilmesi gerektirmektedir.<sup>[5,6]</sup> Ancak cerrahiye eklenecek bu tedavilerin zamanlaması konusunda tartışmalar devam etmektedir. Bunda ameliyat öncesi ya da sonrası uygulamaların farklı avantaj ve dezavantajlarının olması ve sağkalım konusunda birbirine benzer sonuçlar bildirilmesinin etkisi vardır.<sup>[7]</sup> Ameliyat sonrası kemoradyoterapi'nin (KRT) hastalığın hem lokal kontrolünü hem de sağkalımını iyileştirdiğinin gösterilmesiyle 1990'da Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü (NIH) konsensus konferansında beraberinde nodal tutulum olsun olmasın transmural hastalık varlığında standart adjuvan tedavi olarak önerilmiştir.<sup>[8]</sup> Diğer taraftan ameliyat sonrası KRT'ye göre lokal kontrol ve bazı çalışmalarda sağkalımı arttırdığı gösterilen ameliyat öncesi KRT ise organ koruyucu yaklaşıma şans tanınması ve toksisiteyi azaltması gibi nedenlerle tercih edilebilmektedir.<sup>[9,10]</sup>

Bu çalışmada, lokal ileri evre rektum kanserlerinde neoadjuvan KRT ve ardından cerrahi uygulanan hastalarda, tedavi sonuçlarını etkileyen özellikleri incelemeyi ve ülkemiz kliniklerinden biri olarak deneyimimizi literatür bilgisi ışığında tartışmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı (n=32) ve Acıbadem Kozyatağı Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği'nde (n=18), 2002-2008 yılları arasında rektum adenokarsinomu tanısıyla ameliyat öncesi KRT uygulanan hastaların geriye dönük incelemesiyle gerçekleştirildi. Tüm hastalarda histopatolojik örnekleme, endoskopik inceleme sırasında yapıldı. Tedavi öncesi evreleme aşamasında rektal tuşe dahil klinik muayene bulguları, endorektal ultrasonografi (USG), karın bilgisayarlı tomografisi (BT), pelvik/karın manyetik rezonans

görüntüleme (MRG), BT eşlikli pozitron emisyon tomografi (PET/BT) tetkiklerinden biri ya da birkaçı kullanıldı. Karın dışı uzak organ taramasında PET/BT incelemesi yapılan 10 hastanın dışında toraks BT (n=11) ve arka-ön direkt akciğer grafisi (n=29) kullanılmıştı. Hastaların 15'inde başlangıç serum karsinoembriyonik antijen düzeyi (CEA) vardı.

Hasta ve hastalık özellikleri Tablo 1'de görülmektedir. Hastaların 19'u kadın, 31'i erkek; median yaş 57 (aralık: 36-77 yaş) idi. Endoskopik incelemeye göre tümör başlangıcı anal girimden ilk 5 cm içerisinde olan hasta sayısı 30 (%60) idi. Görüntüleme yöntemlerinden BT, MRG ve/veya PET/BT kullanılarak, 24 (%48) hastada mezorektal ve/veya pelvik lenf nodlarında patolojik boyut-

**Tablo 1**

Hasta özellikleri

Hasta özellikleri	Sayı	Yüzde
Yaş		
Ortanca	57	
Aralık	36-77	
Cinsiyet		
Erkek	31	62
Kadın	19	38
Primer tümör yerleşimi		
Anal vergeden ≤5 cm	30	60
Anal vergeden >5 cm	20	40
Sfinkter koruyucu cerrahi (Ameliyat öncesi değerlendirme)		
Yapılabilir	34	66
Yapılamaz	16	34
T evresi		
T <sub>3</sub>	32	64
T <sub>4</sub>	18	36
N evresi		
N <sub>0</sub>	26	52
N <sub>1</sub>	24	48
Tümör diferansiyasyonu		
Grad 1	5	10
Grad 2	16	32
Grad 3	4	8
Bilinmiyor	25	50

ta ve özellikle kontrastlanma ya da aktivite artışı saptandı. Bu hastalarda ameliyat öncesi N evresi pozitif olarak değerlendirildi (kN+). Aynı yöntemler ve endorektal USG ile rektum distal duvarının aşılması çevre organlara belirgin invazyon varlığı T4 hastalık (kT4), görüntüleme ve endoskopik yöntemle rektum içinde duvar fiksasyonu ve organ invazyonu yapmadan çevre yağlı planlarda silinme olması T3 hastalık (kT3) olarak değerlendirildi. Tüm hastalarda hastalık, KRT'ye yönlendiren cerrah tarafından rezeke edilebilir olarak değerlendirilmişti.

### Radyoterapi

Tüm hastalar doğrusal hızlandırıcıda tedavi edildi. Tedavi hacmi presakral, eksternal iliyak, internal iliyak, obturator ve perirektal lenf nodları; hem proksimal hem de distalde, endoskopik inceleme ve/veya radyolojik görüntüleme belirlenen tümörün 3-5 cm uzağını veya anal kanalın tamamını içermekteydi. Tanımlanan bu hacme, 18 MV foton enerjisi kullanılarak üç boyutlu konformal dört alan-kutu tekniği (n=46) ya da 6 MV foton enerjisi kullanılarak yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) tekniği (n=4) ile eksternal radyoterapi (RT) uygulandı. Günlük fraksiyon dozu 1,8 Gy ve toplam doz 25-28 fraksiyonda ortanca 45 Gy (aralık: 45-50,4Gy) idi.

### Kemoterapi

Hastaların tümünde radyoduyarlılaştırıcı olarak RT ile birlikte floroprimidin bazlı kemoterapi (KT) uygulandı. Eş zamanlı floroprimidin oral (tegafur-urasil 300 mg/m<sup>2</sup>, 5/7 gün) ya da intravenöz (İV) (5-florourasil 200 mg/m<sup>2</sup>/gün, infüzyonel; 5-florourasil 400 mg/m<sup>2</sup>/gün+folinik asit 20 mg/m<sup>2</sup>/gün, RT'nin ilk 4 ve son 4 günü-bolus) olarak verildi.

Ameliyat sonrası dönemde 26 hastada oksaliplatin ve 5-FU bazlı tedavi, 14 hastada ise oral veya İV bolus tarzında 5-FU bazlı adjuvan KT ortalama 4 kür uygulanmıştı.

### KRT Sonrası Değerlendirme ve Cerrahi

Hastaların hepsi KRT sonrası 4-6 hafta sonra cerrahi açıdan değerlendirildi. Bu değerlendirmede klinik muayenenin yanında pelvik/karın MRG (n=20) ve karın BT'si (n=11) kullanıldı.

Cerrahi sonrası patolojik örneklemeler Amerikan Kanser Cemiyeti ve Uluslararası Kanser Cemiyeti (AJCC/UICC) TNM evreleme sistemine göre evrelendirildi. KRT öncesi T evresine göre patoloji spesimenindeki tümör evresinde gerileme ve başlangıç klinik/radyolojik nod pozitifliği ardından cerrahi sonrası pN0 hastalık *downstaging* (evre küçülmesi) tanımında kullanıldı. Patoloji spesimeninde mikroskopik ve makroskopik tümör izlenmemesi ypT0N0 olarak evrelendirildi.

### Takip

Tüm tedaviler bittikten sonra hastalar ilk iki yıl, üç ayda bir ve daha sonraki yıllarda altı ayda bir takip edildiler. Her kontrolde klinik muayene beraberinde karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerine, tam kan sayımına ve CEA düzeyine bakıldı. Evreleme aşamasında yapılmış incelemeye uygun görüntüleme yöntemi ve endoskopik inceleme takipler sırasında yıllık olarak istendi. Gerekli durumda tarama incelemelerinin sıklığı artırıldı ve şüpheli durumda farklı görüntüleme yöntemleri uygulandı.

### İstatistiksel Değerlendirme

Prognostik belirleyiciler yaş, cinsiyet, tümörün anal girimden itibaren başlangıç yeri, RT sonucerrahi arası süre, cerrahi şekli, kT, kN+, spesimende pozitif lenf nodu (ypN+), diferansiyasyon ve lenfovasküler ya da perinöral invazyondan herhangi birinin varlığı (LVI-PNI) idi. Korelasyon analizlerinde Spearman testi kullanıldı. Değerlendirmede değişken olarak evrede küçülme ve ypT0N0 seçildi; bu faktörler ile adı geçen prognostik belirleyiciler arasındaki ilişki lojistik regresyon analiziyle ortaya kondu.

Sağkalım tanımlamalarında tanı zamanı başlangıç olarak alındı. Buna göre tanıdan, lokal ve/veya bölgesel nükse kadar geçen süre lokal kontrol (LK), tanı anından lokal ya da uzak progresyona kadar geçen süre hastaliksız sağkalım (HSK) ve tanı anından hastanın son kontrol tarihi veya ölümüne kadar geçen süre tüm sağkalım (SK) olarak belirlendi. Sağkalım analizlerinde Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı.<sup>[11]</sup> Yukarıda belirtilen prognostik belirleyiciler kullanılarak yapılan tek değişkenli analizde *log-rank* testinden, çok

değişkenli analizde *Cox proportional hazard* testinden yararlandı. Anlamlılık düzeyini belirlemede  $p < 0,05$  seçildi.

## BULGULAR

Tüm hastalarda radyoterapi planlandığı şekilde ve ortalama 36 günde (aralık: 33-50 gün) tamamlandı. Hastalar KRT'den sonra cerrahi için değerlendirilmeye alındılar. Bu aşamada cerrahiye reddettiklerini bildiren 4 (%8) hasta dışında 46 hastaya ortalama 47 gün (aralık: 21-120 gün) sonra küratif cerrahi uygulandı. Cerrahi rezeksiyon 20 (%43,4) hastada abdominoperineal rezeksiyon (APR) ve 26 (%56,6) hastada *low anterior* rezeksiyon (LAR) şeklindeydi. Distal yerleşimli olup başlangıçta sfinkter koruyucu cerrahiye (SKC) uygun olmayan 30 hastanın ikisi cerrahiye kabul etmezken, geride kalanlardan 13 (%43,3) hastaya LAR uygulanabilmişti. Proksimal yerleşimli olup APR uygulanan hastalardan dördünde kitlenin anal girime uzaklığı 6-7 cm idi. Bir hastada ise primer kitle rektumun 10. cm düzeyinde başlamaktaydı.

Tüm hastalarda proksimal ve distal cerrahi sınırlar negatifti. Çıkartılan lenf nodu sayısı ortalama 10 (aralık: 0-24) idi. Patoloji piyesinde tümör izlenen 39 hastanın 25'inde (%64,1) histolojik derecelendirme orta, sekizinde az diferansiye olarak bildirilmişti. Toplam 46 hastanın dördünde patoloji raporlarında LVI-PNI belirtilmemişti. Geriye kalan hastalardan 16'sında (%34,7) pozitif olarak bildirilmişti. Ameliyat edilen 46 hastanın hiçbirisinde KRT öncesine göre patolojik progresyon izlenmezken, 7 (%15,2) hastada tümörde patolojik tam cevap ypT0N0 saptandı. Bu hastalarla birlikte toplam 16 (%34,7) hastada evre küçülmesi bulundu. kT açısından dağılımı sırasıyla kT3 %66 (n=33) ve kT4 %34 (n=17) idi. ypT açısından dağılımı sırasıyla ypT0 %15,2 (n=7), ypT1 %2,1 (n=1), ypT2 %13 (n=6), ypT3 %58,6 (n=27) ve ypT4 %13 (n=6) idi. kN+ oranı %48 iken ypN+ oranı %34,7 oldu.

### Prognostik Gösterge ve Sağkalımla İlgili Analiz Sonuçları

İki hastanın son takip bilgilerine ulaşılamadı. Bu hastaların analizdeki değerlendirmelerde son

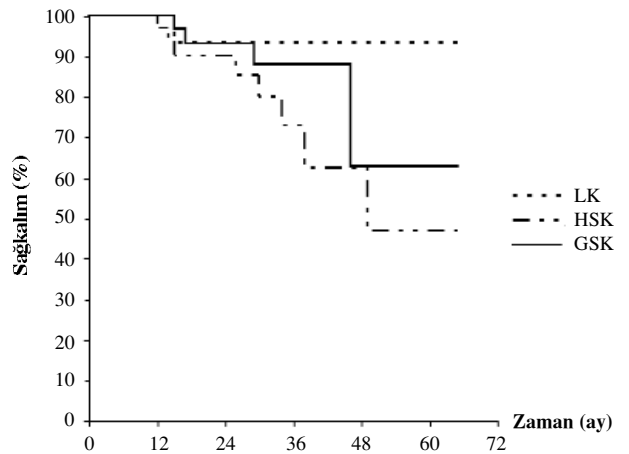
kontrol tarihindeki durumları dikkate alındı. İki hastada lokal-bölgesel progresyon izlendi. Bu hastalardan birinde, sakral bölgedeki nüks kitleye yönelik terminal dönemde medikal tedaviye cevap olmadığı için ağrı palyasyonu amacıyla tek fraksiyonda 8 Gy olacak şekilde ikinci kez ışınıldı. İki hastada karaciğer ve kemik metastazı, iki hastada tek başına karaciğer metastazı ve bir hastada akciğer metastazı olmak üzere toplam beş hastada metastaz görüldü. Analiz yapıldığı sırada beş hasta hastalık progresyonu ile kaybedilmişti. Analiz anında 42 (%84) hasta hastaliksız olarak takipteydi.

Medyan takip ortalama 17 ay (aralık: 6-66 ay) idi. İki yıllık LK, HSK, SK oranları sırasıyla %93,6, %90,3 ve %93,3 oldu (Şekil 1).

Sağkalım sonuçlarının tek değişkenli analizinde lokal kontrol açısından hiçbir değişken için fark anlamlı bulunmadı. Buna karşılık, erkek hastalarda kadın hastalara göre hastaliksız sağkalım sonuçları anlamlı olarak daha iyiydi ( $p=0,04$ ). HSK ve SK açısından kT3 tümör varlığı ( $p=0,01$  ve  $p=0,02$ ), ypN0 hastalık durumu ( $p=0,04$  ve  $p=0,02$ ), LVI-PNI yokluğu ( $p=0,004$  ve  $p=0,001$ ) iyi prognostik göstergelerdi (Tablo 2).

Korelasyon analizlerinde evrede küçülme açısından incelenen faktörlerde anlamlılık bulunmazken (Tablo 3) ypT0N0 sağlanan hastaların hepsinin kT3 olması anlamlı idi ( $p=0,03$ ) (Tablo 4).

Sağkalım incelemelerinde evre küçülmesi saptanan grup ile evresi değişmeyen grup arasında da



Şekil 1. Lokal kontrol (LK), hastaliksız sağkalım (HSK) ve genel sağkalım (GSK) sonuçları.

**Tablo 2**

Tek değişkenli analizde hastaliksız sağkalım ve tüm sağkalım açısından değişkenlerin incelenmesi

Değişken		Hastaliksız sağkalım	p	Tüm sağkalım	p		
Yaş	57 yaş altı ya da üstü	%87,5	%90,8	<b>0,52</b>	%80	%90,9	<b>0,25</b>
Cinsiyet	Erkek ya da kadın	%93,7	%83,3	<b>0,04</b>	%93,3	%91,6	<b>0,08</b>
Yerleşim	≤5 cm ya da >5 cm	%94,7	%81,5	<b>0,52</b>	%94,1	%91,6	<b>0,24</b>
RT cerrahi arası	≤47 gün ya da >47 gün	%93,3	%85,1	<b>0,26</b>	%92,8	%92,8	<b>0,72</b>
Cerrahi tipi	APR ya da LAR	%93,3	%86,5	<b>0,55</b>	%100	%86,1	<b>0,55</b>
kT durumu	kT <sub>3</sub> ya da kT <sub>4</sub>	%100	%78,5	<b>0,01</b>	%100	%84,4	<b>0,02</b>
kN durumu	kN- ya da kN+	%90,9	%88,8	<b>0,98</b>	%88,1	%100	<b>0,88</b>
ypN durumu	ypN- ya da ypN+	%94,1	%81,8	<b>0,04</b>	%93,7	%90,9	<b>0,02</b>
Evre küçülmesi	Var ya da yok	%86,5	%100	<b>0,20</b>	%100	%90,8	<b>0,27</b>
ypT <sub>0</sub> N <sub>0</sub> durumu	Var ya da yok	%89,1	%100	<b>0,66</b>	%100	%92,5	<b>0,78</b>
Diferansiyasyon	Grad 2, grad 3 ya da bilinmeyen	<u>%86,1</u> <u>%83,3</u>	%100	<b>0,28</b>	<u>%92,8</u> <u>%83,3</u>	%100	<b>0,17</b>
LVI-PNI durumu	Var, yok ya da bilinmeyen	<u>%76,9</u> <u>%100</u>	%100	<b>0,004</b>	<u>%82,9</u> <u>%100</u>	%100	<b>0,01</b>

RT: Radyoterapi; APR: Abdominoperineal rezeksiyon; LAR: Low anterior rezeksiyon; LVI: Lenfovasküler invazyon; PNI: Perinöral invazyon.

LK (%100 ve %91,1, p=0,42), HSK (%100 ve %86,5, p=0,2) ve SK (%100 ve %90,8, p=0,27)

**Tablo 3**

Evre küçülmesi açısından değişkenlerin analizi

	Evrede küçülme ( <i>downstaging</i> )		p
	Var Sayı (%)	Yok Sayı (%)	
Toplam sayı	16 (34,7)	30 (65,3)	
Yaş			
<57	5 (35,7)	9 (64,3)	<b>0,93</b>
≥57	11 (36,4)	21 (65,6)	
Cinsiyet			
Erkek	10 (34,4)	19 (65,6)	<b>0,95</b>
Kadın	6 (35,3)	11 (64,7)	
Tümör yerleşimi			
0-5 cm	11 (42,3)	15 (57,7)	<b>0,23</b>
5 cm'in üstü	5 (25)	15 (75)	
KRT cerrahi arası			
<47 gün	9 (30)	21 (70)	<b>0,56</b>
≥47 gün	7 (43,8)	9 (56,2)	
Klinik T evresi			
kT <sub>3</sub>	12 (40)	18 (60)	<b>0,31</b>
kT <sub>4</sub>	4 (25)	12 (75)	
Klinik N evresi			
kN <sub>0</sub>	6 (33,3)	12 (77,7)	<b>0,15</b>
kN+	10 (35,7)	18 (64,2)	

KRT: Kemoradyoterapi.

açısından fark görülmedi. ypT<sub>0</sub>M<sub>0</sub> olan ve olmayan hastaların LK (%100 ve %92,8, p=0,74), HSK (%100 ve %89,1, p=0,66) ve SK (%100 ve %92,5, p=0,78) karşılaştırılması da iki grup arasında anlamlı fark göstermedi.

Distal yerleşimli olup LAR veya APR yapılmış hastaların sonuçlarının karşılaştırılmasında LK (%88,8 ve %100, p=0,16), HSK (%88,8 ve %100, p=0,57) ve SK (%87,5 ve %100, p=0,55) açısından anlamlı fark bulunmadı. Patolojik nodal evre dikkate alındığında pN- ve pN+ olanlar arasında HSK (%94,1 ve %81,8, p=0,04) ve SK (%93,7 ve %90,9, p=0,02), açısından fark anlamlı idi. Benzer şekilde LVI-PNI olan ve olmayan hastalarda da HSK (%100 ve %76,9, p=0,004) ve SK (%100 ve %82,9, p=0,01) istatistiksel olarak farklıydı.

Çok değişkenli analizde ise adı geçen prognostik faktörlerden hiçbirisinin LK, HSK ve SK üzerine anlamlı etkisi bulunamadı.

**Yan Etki Analizi**

KRT yan etkilerinin derecelendirilmesinde genel toksisite kriterleri (CTC) v2.0 kullanıldı.<sup>[12]</sup> Tüm hastalara RT ile eş zamanlı 5-FU bazlı KT uygulandı. KT uygulama şekli oral (n=18, %36), bolus (n=16, %32) ya da infüzyonel (n=16, %32) idi. Derece 3 ishal gelişen 4 (%8) hastada RT'ye 1-3 gün ara vermek gerekti. Bu hastaların üçünde

**Tablo 4**ypT<sub>0</sub>N<sub>0</sub> sağlanan hastalarda değişkenlerin analizi

	ypT <sub>0</sub> M <sub>0</sub>		P
	Var Sayı (%)	Yok Sayı (%)	
Toplam sayı	7 (15,2)	39 (84,8)	
Yaş			
<57	4 (28,5)	10 (71,5)	<b>0,09</b>
≥57	3 (9,3)	29 (90,7)	
Cinsiyet			
Erkek	4 (13,7)	25 (86,3)	<b>0,73</b>
Kadın	3 (17,6)	14 (82,4)	
Tümör yerleşimi			
0-5 cm	5 (19,3)	21 (80,7)	<b>0,39</b>
5 cm'in üstü	2 (10)	18 (90)	
KRT cerrahi arası			
<47 gün	5 (27,7)	13 (72,3)	<b>0,05</b>
≥47 gün	2 (7,1)	26 (92,9)	
Klinik T evresi			
kT <sub>3</sub>	7 (23,3)	23 (77,7)	<b>0,03</b>
kT <sub>4</sub>	0	16 (100)	
Klinik N evresi			
kN <sub>0</sub>	6 (20)	24 (80)	<b>0,78</b>
kN+	1 (6,3)	15 (93,7)	

KRT: Kemoradyoterapi.

eş zamanlı KT infüzyonel olarak verilmekteyken KT'ye RT sonuna kadar ara verildi. Dermatolojik olarak ilaç erüpsiyonu tanısı alan bir hastada ve derece 3 tenezm gelişen bir hastada KT devam etmedi. Eş zamanlı KT'yi oral alan iki hastada uyumsuzluk sonucu ilaç düzgün alınamadı ve tedavinin son iki haftasında oral KT kesilerek İV bolus uygulamaya geçildi. En sık görülen yan etki ishal hastaların 5'inde (%10) derece 1, 18'inde (%36) derece 2, proktit 8'inde (%16) derece 1 ve 9'unda (%18) derece 2 olarak gözlemlendi. Diğer yan etkilerden bulantı hastaların 4'ünde (%8) derece 1 ve 1'inde (%2) derece 3, genito-üriner yan etkiler 2'sinde (%4) derece 2, halsizlik 3'ünde (%6) derece 1 ve kabızlık 1'inde (%2) derece 1 olarak rapor edildi.

Cerrahi sonrası toplam 6 (%12) hastada yara iyileşmesi komplikasyonu, fistülizasyon ya da akut ileus tablosu görüldü, bu hastalardan ikisinde (%4) yeniden cerrahi girişim gerekti.

**TARTIŞMA**

Günümüz rektum kanseri tedavisinde cerrahi, gerek birincil tedavi seçeneği ve gerekse en önemli prognostik gösterge olma özellikleriyle önemini korumakla birlikte tek başına cerrahiyle lokal nüks oranları yüksektir. Özellikle ileri evre hastalıkta cerrahiye eklenen adjuvan tedavilerin lokal kontrol ve sağkalım sonuçlarını arttırdığı gösterilmiştir.<sup>[4,7]</sup> Bununla birlikte, adjuvan tedavilerin cerrahiye göre zamanlamasını avantaj ve dezavantajlarıyla tartışan çok sayıda yayın mevcuttur. Çalışmamızın konusu olan ameliyat öncesi tedavi, ypTON0 ve evre küçülmesi sağlanabilmesi; T4 tümörlerin R0 olarak rezektü edilemesi ve sfinkter koruyucu yaklaşımda artış; mikrometastaz ve tümör ekilmesi olasılıklarında azalma ile vaskülaritesi bozulmamış tümörde daha iyi oksijenasyonla tedavi etkinliğini artırması gibi olumlu yanlarıyla günümüzde önerilen bir tedavi seçeneğidir.<sup>[7,13]</sup>

Cerrahiye yardımcı ameliyat öncesi ve sonrası tedavinin karşılaştırıldığı başlıca üç randomize çalışma bulunmaktadır.<sup>[9,10,14]</sup> Bunlar arasında Alman grubunun<sup>[10]</sup> çalışmasında 5-FU bazlı eş zamanlı KT ile konvansiyonel RT dozundaki neoadjuvan tedavi benzer şemada ameliyat sonrası tedavi ile karşılaştırılmış ve lokal nüks anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (%6'ya karşılık %13, p=0,006). Akut (%27'ye karşılık %40, p=0,001) ve geç (%14'e karşılık %24, p=0,0012) yan etkiler de benzer şekilde ameliyat sonrası dönemdeki ne göre anlamlı olarak daha iyidir. Ancak, beş yıllık sağkalım sonuçları her iki kolda benzerdir (%74 ve %76). Bizim çalışmamızdaki iki yıllık lokal kontrol ve hastaliksız ve tüm sağkalım oranları ise sırasıyla %93,6, %90,3 ve %93,3'dür.

Ameliyat öncesi tedavi ile SKC şansının arttığı bildirilmektedir.<sup>[15,16]</sup> Çalışmamızda başlangıç tümör yerleşimi anal girimden itibaren ilk 5 cm içinde olan ve SKC için uygun olmayan 30 hastamız vardır. KRT sonrası bu hastaların %40'ında evre küçülmesi sağlanmış ve altısına SKC yapılabilmektedir. Tümörü ilk 5 cm içinde yerleşmiş olup patolojik evre küçülmesi olsun ya da olmasın LAR yapılan hasta sayısı ise 13'dür. Sonuç olarak neoadjuvan tedavi olmaması durumunda APR uygulanması planlanan hastaların %43'ünde SKC ya-

pılabilmiştir. Bununla birlikte sfinkterin korunmasının ötesinde fonksiyonel bir sfinkter varlığının yaşam kalitesine olumlu etki edeceği açıktır.

Hiçbir hastada progresyon izlemediğimiz çalışmamızda ypTON0 görülme sıklığı %15,2'dir. ypTON0 elde edilen tüm hastalarımızın başlangıç T evresi kT3'dür. Ameliyat sonrası KRT'ye göre SKC şansının arttığı (%39'a karşılık %20, p=0,004) bildirilen Alman çalışmasında da neoadjuvan tedavi özellikle kT3 hastalara önerilmektedir.<sup>[10]</sup> Ayrıca, ypTON0 elde edilen hastalarımızın %71,4'ünde (n=5) tümör distal yerleşimlidir. Literatürde gerek evre küçülmesi ve gerekse ypTON0 durumu açısından sağkalım sonuçları üzerine olumlu etkisi konusunda farklı yönde vurgu yapan çalışmalar bulunmaktadır.<sup>[15-17]</sup> Çalışmamızda adı geçen faktörlerin LK, HSK ve SK üzerine anlamlı etkisi izlenmemiştir (Tablo 2). Bu durumun çalışmamızdaki sınırlı hasta sayısı ve kısa takip süresinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızdaki tüm hastalarda RT uzun süreli olarak planlanmış ve ortanca 36 günde tamamlanmıştır. Uzun süreli uygulamada tümör evresinde küçülmenin daha etkin olduğu bildirilmiştir.<sup>[18]</sup> Çalışmamızda ise hastalar ortanca 47 gün (6-7 hafta) sonra ameliyat edilmiştir. ypTON0 elde edilen beş hastada cerrahiye kadar geçen süre ortanca değerden kısadır (p=0,05).

Çalışmamızdaki tüm hastalarda RT planlandığı dozda tamamlanmıştır. Uygulanan KT şemalarının farklı olmasına rağmen hastaların %92'sinde eş zamanlı kemoterapi RT sonuna kadar devam etmiştir. Literatür ile uyumlu olarak en sık görülen yan etkiler ishal ve proktit olup semptomatik tedavi ile kontrol edilebilmiştir. Derece 3 yan etki gelişen dört hastada ise 1-3 gün RT'ye ara verilmesine rağmen tedaviyi tamamlamıştır. Derece 3 yan etki görülen hastaların hepsinde KT infüzyonel olarak uygulanmıştır. Buna karşılık eş zamanlı KT, evre küçülmesi olan hastaların %50'sinde infüzyonel, %25'inde oral ve diğer %25'inde bolus olarak uygulanmıştır. Literatürde infüzyonel tedavinin etkin olduğunu bildiren çalışmaların yanında evre küçülmesi açısından oral tedaviyi İV tedaviye göre daha başarılı olduğunu bildiren yayınlar da vardır.<sup>[19-21]</sup> Bizim çalışmamızda ise infüzyonel tedavi

alan grupta istatistiksel anlamlılık olmamakla beraber sonuçlar daha iyidir. Ancak, çalışmamızdaki hasta sayısının kısıtlılığı sınırlayıcı bir faktördür. Geç yan etkiler açısından cerrahi girişim gerektiren intestinal tıkanıklık sıklığı çalışmamızda %4 oranında olup literatürdekine benzerdir.<sup>[10,22]</sup>

Neoadjuvan KRT sonrası tümör regresyonu sağlanan ancak APR ihtimali olan dört hasta cerrahi aşamasına geldiklerinde *torba ile yaşayamayacaklarını* belirterek cerrahiye reddetmişlerdir. Biri takip dışı kalan bu hastalardan ikisi analiz anında hastalısız olarak izlenmektedir. Bir hasta ise lokal progresyonu olmaksızın gelişen karaciğer metastazı nedeniyle halen KT almaktadır. APR sonrası *torba ile yaşama* Kuzey ülkelerindekine göre Akdeniz ülkesi insanlarında daha zor kabul edildiği bildirilmektedir.<sup>[13]</sup> Çalışmamızda bu nedeni ileri sürerek cerrahi istemeyen hasta oranı %8'dir.

ypN+ ve LVI-PNI varlığının sağkalım açısından prognostik önemi bildirilmektedir.<sup>[17,18,23]</sup> Benzer şekilde çalışmamızda LVI-PNI varlığı (p=0,01), pN+ (p=0,02), kT4 hastalık (p=0,01) istatistiksel anlamlı birer kötü prognoz göstergesi olarak analiz edilmişlerdir.

Neoadjuvan KRT alan hastalarda ameliyat sonrası dönemde uygulanan kemoterapinin sağkalıma katkısını tartışan yayınlarla birlikte evre küçülmesi saptanan hastalarda yararın daha fazla olduğu belirtilen çalışmalar da bulunmaktadır.<sup>[18,23-25]</sup> Çalışmamızda ameliyat sonrası dönemde KT alan hasta sayısı 40'dır. Cerrahiye kabul etmeyen dört hasta KT uygulamasını da kabul etmemiştir. Bir hastada cerrahi sonrası genel durumda bozulma nedeniyle KT başlamamıştır. Bir hasta takip dışıdır. Geriye kalan dört hastada patolojik evre küçülmesi izlenmesi nedeniyle KT devam etmemiştir.

Sonuç olarak, ülkemizde lokal ileri evre rektum adenokanseri tanılı hastaların çoğunun onkoloji kliniklerine ameliyat sonrası dönemde refere edildiği bilinmektedir. Bununla birlikte, daha iyi lokal kontrol sağlama ve sfinkter koruyucu cerrahiye şans tanımının yanında KRT'ye patolojik cevabı belirleyebilme gibi avantajlar multimodalite ile ameliyat öncesi tedavinin iyi bir seçenek olduğunu göstermektedir.

## KAYNAKLAR

1. Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1985;312(23):1465-72.
2. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997;336(14):980-7.
3. Tveit KM, Guldvog I, Hagen S, Trondsen E, Harbitz T, Nygaard K, et al. Randomized controlled trial of postoperative radiotherapy and short-term time-scheduled 5-fluorouracil against surgery alone in the treatment of Dukes B and C rectal cancer. Norwegian Adjuvant Rectal Cancer Project Group. *Br J Surg* 1997;84(8):1130-5.
4. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 2001;358(9290):1291-304.
5. Fisher B, Wolmark N, Rockette H, Redmond C, Deutsch M, Wickerham DL, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst* 1988;80(1):21-9.
6. Thomas PR, Lindblad AS. Adjuvant postoperative radiotherapy and chemotherapy in rectal carcinoma: a review of the Gastrointestinal Tumor Study Group experience. *Radiother Oncol* 1988;13(4):245-52.
7. Cammà C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxì A, Cottone M. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. *JAMA* 2000;284(8):1008-15.
8. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990;264(11):1444-50.
9. Roh MS, Petrelli N, Wiand H. Phase III randomised trial of preoperative versus postoperative multimodality therapy in patients with carcinoma of the rectum (NSABP R-03). *J Clin Oncol* 2001;20(Suppl 1):123a.
10. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R; German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351(17):1731-40.
11. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J. Am Stat Assoc* 1958;53:457-81.
12. Available from: [http://ctep.cancer.gov/forms/CTCv20\\_4-30-992.pdf](http://ctep.cancer.gov/forms/CTCv20_4-30-992.pdf)
13. Valentini V, Beets-Tan R, Borras JM, Krivokapi Z, Leer JW, Pahlman L, et al. Evidence and research in rectal cancer. *Radiother Oncol* 2008;87(3):449-74.
14. Glynne-Jones R, Harrison M. Locally advanced rectal cancer: what is the evidence for induction chemoradiation? *Oncologist* 2007;12(11):1309-18.
15. Janjan NA, Khoo VS, Abbruzzese J, Pazdur R, Dubrow R, Cleary KR, et al. Tumor downstaging and sphincter preservation with preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44(5):1027-38.
16. García-Aguilar J, Hernandez de Anda E, Sirivongs P, Lee SH, Madoff RD, Rothenberger DA. A pathologic complete response to preoperative chemoradiation is associated with lower local recurrence and improved survival in rectal cancer patients treated by mesorectal excision. *Dis Colon Rectum* 2003;46(3):298-304.
17. Chan AK, Wong A, Jenken D, Heine J, Buie D, Johnson D. Posttreatment TNM staging is a prognostic indicator of survival and recurrence in tethered or fixed rectal carcinoma after preoperative chemotherapy and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(3):665-77.
18. Collette L, Bosset JF, den Dulk M, Nguyen F, Mineur L, Maingon P, et al. Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007;25(28):4379-86.
19. Crane CH, Skibber JM, Birnbaum EH, Feig BW, Singh AK, Delclos ME, et al. The addition of continuous infusion 5-FU to preoperative radiation therapy increases tumor response, leading to increased sphincter preservation in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57(1):84-9.
20. Rich TA, Skibber JM, Ajani JA, Buchholz DJ, Cleary KR, Dubrow RA, et al. Preoperative infusional chemoradiation therapy for stage T3 rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32(4):1025-9.
21. de la Torre A, García-Berrolcal MI, Arias F, Mariño A, Valcárcel F, Magallón R, et al. Preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: randomized trial comparing oral uracil and tegafur and oral leucovorin vs. intravenous 5-fluorouracil and leucovorin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(1):102-10.
22. Frykholm GJ, Glimelius B, Pahlman L. Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. *Dis Colon Rectum* 1993;36(6):564-72.
23. Fietkau R, Barten M, Klautke G, Klar E, Ludwig K,



- Thomas H, et al. Postoperative chemotherapy may not be necessary for patients with ypN0-category after neoadjuvant chemoradiotherapy of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2006;49(9):1284-92.
24. Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, Bouché O, Chapet O, Closon-Dejardin MT, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006;24(28):4620-5.
25. Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, et al; EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006;355(11):1114-23.