

Rektal Adenokarsinomlarda Neoadjuvan Kemoradyoterapi Cevabı ile Prognostik Parametreler Arasındaki İlişkinin Araştırılması

Investigation of The Relationship Between Neoadjuvant Chemoradiotherapy Response and Prognostic Parameters In Rectal Adenocarcinomas

İsmail Saygın, Emel Çakır

Karadeniz Teknik Üniversitesi
Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji
Anabilim Dalı,
Trabzon, Türkiye

Özet

Rektal karsinomlarda cerrahi ve sonrasında (adjuvan) kemoradyoterapi ile pelvik nüks oranı oldukça yüksektir. Bu nedenle neoadjuvan kemoradyoterapi (KRT), rektal kanserlerde giderek daha fazla kullanılan bir tedavi protokolüdür. Çalışmamızda rektal kanserlerde tedavi cevabını ortaya koymayı ve hangi klinik-morfolojik prognostik parametrelerin tedavi cevabını tahmin etmede etkili olduğunu belirlemeyi amaçladık. 2016-2019 yılları arasında tanı almış ve neoadjuvan KRT tedavisi görmüş 46 rektal kanserli hasta çalışmaya dahil edildi. Vakalar prognostik parametreler ve tümör regresyon derecesi (TRD) açısından iki patoloj tarafından tekrar değerlendirildi. TRD'yi değerlendirmek için Modifiye Ryan Skorlama sistemi kullanıldı. Tedavi öncesi tümör çapı ve uzak metastaz gibi bazı parametrelerle Mikrosatellit instabilite (MSI) durumunu gösteren veriler, bilgisayarda hasta dosyaları araştırılarak elde edildi. Çalışmaya dahil edilen 46 olgunun 19'u kadın 27'si erkektir. Olguların 44 tanesi klasik adenokarsinom, 2 tanesi müsinöz adenokarsinomdur. Tedavi sonrası yanıtı değerlendirmek için kullanılan TRD'ye göre, olguların 1'i (%2,2) tam yanıt (Skor 0), 8'i (%17,4) tama yakın yanıt (Skor 1), 18'i (%39,1) kısmi yanıt (Skor 2) ve 19'u (%41,3) ise yanıt yok ya da kötü yanıt (Skor 3) göstermiştir. Prognostik parametrelerden yalnızca tümör derecesi ile tedavi cevabı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p = 0,021$). KRT sonrası tedavi cevabı patolojik tümör derecesi ile ters orantılıdır. Düşük dereceli tümörlerde tedavi cevabı daha iyidir. KRT alan rektal kanserli hastalarda sağ kalım, tedavi öncesi klinik evre tarafından değil, daha çok tedavi sonrası TRD'yi de içeren patolojik evre tarafından belirlenmektedir. Rektal kanserli hastalarda KRT'ye tümör yanıtı adjuvan kemoterapi planlanmasında da etkili olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Rektal karsinom, tümör regresyon derecesi, kemoradyoterapi, prognostik parametreler

Abstract

In rectal carcinomas, the rate of pelvic recurrence is quite high with surgery and adjuvant chemoradiotherapy (CRT). Therefore, neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT) is used increasingly in rectal cancers. In our study, we aimed to reveal the CRT response in rectal cancers and to determine which clinical-morphological prognostic parameters are effective in predicting the treatment response. Forty-six patients with rectal cancer diagnosed between 2016-2019 and treated with neoadjuvant CRT were included in the study. The cases were re-examined by two pathologists for prognostic parameters and tumor regression grade (TRG). Modified Ryan Scoring system was used to evaluate TRG. Data showing Microsatellite instability (MSI) status with some parameters such as tumor diameter and distant metastasis before treatment were obtained by searching patient files on the computer. Nineteen of the 46 cases were female and 27 were male. Forty-four of the cases are classical adenocarcinoma and 2 of them are mucinous adenocarcinoma. According to TRG, which was used to evaluate the treatment response, 1 (2.2%) of the cases showed complete response (Score 0); 8 (17.4%) showed near-complete response (Score 1); 18 (39.1%) showed partial response (Score 2) and 19 (41.3%) showed no response or poor response (Score 3). A statistically significant relationship was found among prognostic parameters only between tumor grade and treatment response ($p = 0.021$). Response to treatment after CRT is in the inverse ratio to the pathological grade of the tumor. The treatment response is better in low grade tumors. In patients with rectal cancer and treated with neoadjuvant CRT, survival is determined not by the pre-treatment clinical staging, but rather by the pathological staging, which includes TRG after treatment. Tumor response to CRT is also effective in planning adjuvant chemotherapy in patients with rectal cancer.

Keywords: Rectal carcinoma, tumor regression grade, chemoradiotherapy, prognostic parameters

Correspondence:

İsmail SAYGIN - Karadeniz Teknik
Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi
Patoloji Anabilim Dalı,
Trabzon, Türkiye
e-mail: ismailsaygin@ktu.edu.tr

Received 20.07.2020 Accepted 02.11.2020 Online published 04.11.2020

Cite this article as:

Saygın I, Çakır E, Investigation of The Relationship Between Neoadjuvant Chemoradiotherapy Response and Prognostic Parameters in Rectal Adenocarcinomas, Osmangazi Journal of Medicine, 2020 Doi: 10.20515/otd.771952

1. Giriş

Kolorektal kanserler (KRK) tüm dünyada en sık görülen malignitelerden biri olarak kabul edilmektedir ve görülme sıklığı giderek artmaktadır. KRK erkeklerde en sık görülen üçüncü ve kadınlarda en sık görülen ikinci kanserdir (1). Rektal kanserler KRK vakalarının üçte birinden fazlasını oluşturmaktadır ve her yıl yaklaşık 39.000 yeni vaka teşhis edilmektedir (2).

Cerrahi tekniklerde ve kemoterapötik rejimlerde kaydedilen ilerlemelere rağmen, KRK hala dünyada kansere bağlı ölümlerin önde gelen sebeplerinden biridir. Bu nedenle tedavi araştırmaları devam etmektedir.

Neoadjuvan kemoradyoterapi (KRT), rektal adenokarsinomlarda giderek daha fazla kullanılan bir tedavi protokolüdür. Neoadjuvan KRT'nin tek kesin endikasyonu tedavi öncesi yapılan klinik evrelemede T3 ve T4 varlığıdır (3). Bu evredeki kanserler lokal ilerlemiş kolon kanseri olarak tanımlanır ve klinik olarak komşu yapılara doğrudan invazyon yapmış veya bölgesel lenf nodu (LN) tutulumu gösteren primer kolon kanserleridir. Bununla birlikte, neoadjuvan kemoradyoterapi için bir diğer endikasyon, manyetik rezonans görüntüleme T1 veya T2 rektal kanserli hastada klinik olarak pozitif LN varlığı ve mezorektal fasya invazyonudur (3).

Alman Kanser Derneği Çalışma Grubu'nun verilerine göre neoadjuvan KRT verilen rektal kanserli hastalarda sağ kalımı öngörmeye, tedavi öncesi klinik evre değil, tedavi sonrası patolojik evre belirleyicidir (4). Prognoz, cerrahi örnekteki patolojik evre yanı sıra lenf düğümlerinin varlığı, tümör regresyon derecesi ve geride kalan tümör hücreleri ile ilişkilidir (5,6).

KRK yalnızca cerrahi ile tedavi edildiğinde pelvik nüks oranı oldukça yüksektir. Neoadjuvan KRT 2003 yılından beri benimsenmiştir ve şimdi yaygın olarak kullanılmaktadır (7). Rektum tümörlerinin bu tedaviye gösterdiği yanıtlar tam yanıtta kötü yanıtta ya da hiç yanıt vermemeye kadar değişmektedir. Neoadjuvan KRT'ye tam yanıt almamış lokal rekürrens ve uzamış genel sağ

kalım ile ilişkiliyken, zayıf yanıt daha kötü prognozla ilişkilidir (8). Neoadjuvan KRT, lokal nükslerde azalma ve tam bir patolojik yanıt olduğunda, sağ kalımda artışla doğrudan ilişkilidir (9).

Neoadjuvan KRT sonrası minimal rezidüel tümör varlığının, büyük rezidüel tümör varlığına göre daha iyi prognoza sahip olduğu gösterilmiştir (10). Neoadjuvan KRT'ye yanıtı ölçmek için, özellikle patolojik yanıtın tam olmadığı durumlarda farklı sistemler kullanılabilir. Bu sistemlerde çoğunlukla 5 skor üzerinden sınıflama yapılmıştır (11). Gözlemciler arası tekrarlanabilirliğinin iyi olması ve prognostik değeri olması nedeniyle tümör yanıtının değerlendirilmesinde Modifiye Ryan Skorlaması ön plana çıkmaktadır (12).

Rektal kanserde neoadjuvan KRT'nin artan kullanımı, patologlar için, tedavi sonrası spesmenlerde makroskopik ve mikroskopik bulguların değerlendirmesini zorlaştırır. Neoadjuvan KRT'nin başka bir olumsuz etkisi ise prognostik alaka düzeyini değiştirmesidir. Yani KRT almamış hastalarda değerlendirilen prognostik ve morfolojik parametreler ile KRT almış hastalardaki prognostik ve morfolojik parametreler farklılık gösterebilmektedir. Tedavi sonrası tümör görülmeyebilir, lenf nodları sayıca azalabilir hatta tedavi öncesi görüntülemeye belirlenen metastatik lenf nodları gözlenmeyebilir.

Öte yandan doğru patolojik tümör evresi (ypT), patologların rezidüel tümörü araştırmak için aldığı parça sayısına da bağlıdır. KRT, bulunabilen lenf düğümlerinin sayısını da önemli ölçüde azaltabilmektedir.

Rektal kanserde neoadjuvan KRT'nin artan kullanımı sonucu cerrahi patologların meydana gelen morfolojik değişiklikleri değerlendirmeleri ve tedaviye tümör yanıtını belirlemeleri gerekmektedir. Hastanın tedavi cevabını bilmek tedavi protokollerini de özelleştirebilir. Bu nedenle tümörün tedavi cevabını etkileyen morfolojik ve prognostik parametrelerin bilinmesi önem kazanmaktadır. KRK hastalarında neoadjuvan KRT'ye tümör

yanıtı ayrıca adjuvan kemoterapi kararını da etkilemektedir (13).

Mikroskopik prognostik parametreler şunlardır: Tümör derecesi, tümör tipi, tümörün invazyon derinliği, radyal cerrahi sınır tutulumu, tümör tomurcuklanması, infiltratif tümör sınırı, mezenterik tümör nodülü varlığı, lenfatik invazyon / lenf nodu metastazı ve tümöral lenfositik infiltrasyon yanında immunohistokimyasal yöntemle belirlenen Mikrosatellit instabilite (MSI) varlığıdır (14). Klinik prognostik parametreler ise yaş, cinsiyet, tümör multiplisitesi ve nüks / uzak organ metastazı varlığıdır.

Bizde çalışmamızda, KRT protokollerinden bağımsız, neoadjuvan KRT alan hastalarda hangi prognostik parametrelerin tedavi cevabını tahmin etmede etkili olduğunu belirlemeyi amaçladık.

2. Materyal ve Metod

2016-2019 yılları arasında tanı almış ve neoadjuvan KRT tedavisi görmüş rektal kanserli hastaları çalışmaya dahil ettik. Vakalar prognostik parametreler ve tümör regresyon derecesi (TRD) yani tedavi cevabı açısından iki patolog tarafından tekrar değerlendirildi. Tedavi öncesi tümör çapı ve uzak metastaz gibi bazı parametreler için hastanemiz bilgi işlem merkezi verilerinden faydalanıldı.

Son yayınlanan Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sindirim sistemi tümörleri sınıflaması kitabında neoadjuvan tedavi sonrası tümör regresyon derecesini değerlendirmek için en sık kullanılan sistemler verilmiştir (15). Kullanılan çeşitli TRD sistemlerinden bazıları sadece rezidüel tümörün varlığını puanlarken, diğerleri rezidüel tümörü ve tümörün yerini alan dokuyu (Fibrozis, inflamasyon, hücre dışı mün birikimi, nekroz ve/veya kalsifikasyon) değerlendirmektedir (16). Biz de çalışmamızda TRD'yi değerlendirmek için Modifiye Ryan Skorlama sistemini kullandık (17).

MSI varlığını belirlemek amacıyla, immünohistokimyasal olarak College of American Pathologists (CAP) protokolüne (18) göre değerlendirilen MMR (Mismatch

Repair) proteinlerinin durumu hasta raporlarından elde edilmiştir. Hiçbir antikorda kayıp yoksa mikrosatellit instabilite açısından yok ya da düşük riskli, herhangi birinde kayıp varsa MSI olasılığı açısından var ya da yüksek risk açısından kuşku olarak kabul edilmiştir.

Verilerin analiz aşamasında SPSS 23,0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı, yüzde ve sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma olarak verilmiştir. Ölçümsel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunu değerlendirmek için Kolmogrov-Smirnov testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uyan ölçümsel değişkenler t testi ve normal dağılıma uymayan ölçümsel değişkenler ise Mann Whitney U Testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırmasında ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

3. Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 46 olgunun 19'u kadın 27'si erkektir. Yaş aralığı 33-86 arasında olup medyaş yaş 62'dir. Olguların 44 tanesi klasik adenokarsinom, 2 tanesi müsinöz adenokarsinomdur. Olguların 31'i derece 1, 13'ü derece 2, 2'si derece3'tür. Olguların hiçbirinde peritoneal karsinomatozis görülmemiştir. Olguların 36'sının klinik evresi II ve III olup tanı anında uzak organ metastazı görülmemiştir. 10 olgunun klinik evresi IV olup bunlardan 3'ü karaciğer, 6'sı akciğer, 1 olgu ise akciğer, karaciğer ve kemik metastazları göstermektedir. Disseke edilen lenf nodu sayısı 0-71 arasında değişmekte olup ortalama 15'dir. Toplam 12 hastada lenf nodu metastazı mevcuttur. Metastatik lenf nodu en az 1 en çok 9'dur. Olguların takip süreleri 6 ay ile 3 yıl arasında değişmektedir. Olguların yalnızca 1 tanesinde operasyondan iki yıl sonra nüks görülmüştür ve bu hastada tedavi cevabı kötüdür (TRD 3). Kırk altı rektal karsinom olgusundan yalnızca 3 tanesi MSI açısından kuşku bulunmuştur. Diğer prognostik parametreler Tablo 1' de verilmiştir.

KRT sonrası tedavi cevabı skorlaması Tablo 2’de verilmiştir. Buna göre 46 vakanın yalnızca 1’inde (%2,2) tam yanıt (Skor 0) görülmüştür. Olguların 8’inde (%17,4) ise

tama yakın yanıt (Skor 1) görülmüştür. 18 (%39,1) olguda kısmi yanıt (Skor 2) ve 19 (%41,3) olguda ise yanıt yok yada kötü yanıt (Skor 3) görülmüştür.

Tablo 1. Kemoradyoterapi sonrası cerrahi rezeksiyon materyalindeki prognostik parametrelerin değerlendirilmesi

Prognostik parametreler		n	%
Tümör derece	Derece 1	31	67.4
	Derece 2	13	28.3
	Derece 3	2	4.3
	Epitel (invaziv karsinom yok yalnızca displazi mevcut)	1	2.2
Tümör invazyon derinliği	Submukoza	6	13.0
	Muskularis propia	8	17.4
	Adventisya	31	67.4
Radyal cerrahi sınır	Sağlam	42	91.3
	Pozitif	4	8.7
Tümör tomurcuklanması	Yok	18	39.1
	Var	28	60.9
Tümör sınırlarının infiltratif olması	Yok	5	10.9
	Var	41	89.1
Mezenterik tümör nodülü	Yok	35	76.1
	Var	11	23.9
Tümöral lenfositik infiltrasyon	Yok	23	50.0
	Hafif	21	45.7
	Orta	1	2.2
	Şiddetli	1	2.2

Tablo 2. Kemoradyoterapi sonrası tedavi cevabı skorlaması (Modifiye Ryan skorları)

Tedavi cevabı	n	%	Regresyon Skoru
Tam yanıt	1	2.2	Skor 0
Tama yakın yanıt	8	17.4	Skor 1
Kısmi yanıt	18	39.1	Skor 2
Yanıt yok ya da kötü yanıt	19	41.3	Skor 3
Toplam	46	100.0	

Prognostik parametreler ile tedavi cevabının karşılaştırması Tablo 3’te verilmiştir. İnvazyon derinliği ile tedavi ilişkisine bakarken 1 olguda invaziv karsinom olmadığı için bu olgu değerlendirme dışı bırakılmıştır. İnvazyon derinliği, cinsiyet, yaş, radyal cerrahi sınır, tümöral tomurcuklanması, infiltratif sınır, lenfositik infiltrasyon, mezenterik tümör nodülü, ve MSİ ile tedavi cevabı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Lenf nodu (LN) metastazının varlığı ile tedavi cevabı arasında da anlamlı

bir istatistiksel ilişki bulunmamaktadır (P= 0,678). Müsinöz karsinom vaka sayısı çok az olduğu için tümör tipi ile tedavi cevabı arasındaki ilişkiye bakılamamıştır.

Prognostik parametrelerden tümör derecesi ile tedavi cevabı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır (p = 0,021). Düşük dereceli tümörlerde Skor 0 ve 1 oranı %29 iken yüksek dereceli tümörlerde bu grupta hiç vaka bulunmamaktadır.

Tablo 3. Prognostik parametreler ile tedavi cevabının karşılaştırması

Prognostik parametreler	Tedavi cevabı		Toplam n	P değeri	
	Skor 0 ve Skor 1 n (%)	Skor 2 ve Skor 3 n (%)			
Cinsiyet	Kadın	5 (26.3)	14 (73.7)	19	= 0.456
	Erkek	4 (14.8)	23 (85.2)		
İnvazyon derinliği	Submukoza	2 (33.3)	4 (66.7)	6	-
	Muskularis M.	1 (12.5)	7 (87.5)		
RCS	Adventisya	5 (16.1)	26 (83.9)	31	= 0.571
	Sağlam	9 (21.4)	33 (78.6)		
Tomurcuklanma	Tümör pozitif	0 (0.0)	4 (100.0)	4	= 0.124
	Yok	6 (33.3)	12 (66.7)		
İnfiltratif sınır	Var	3 (10.7)	25 (89.3)	28	= 0.248
	Yok	2 (40.0)	3 (60.0)		
Mezenterik tm nodülü	Var	7 (17.1)	34 (82.9)	41	= 0.664
	Yok	6 (17.1)	29 (82.9)		
Nüks	Var	3 (27.3)	8 (72.7)	11	= 1.000
	Yok	9 (20.0)	36 (80.0)		
Tm lenfositik infiltrasyon	Var	0 (0.0)	1 (100.0)	1	= 1.000
	Yok	4 (18.2)	18 (81.8)		
Lenf nodu metastazı	Var	5 (20.8)	19 (79.2)	24	= 0.678
	Yok	6 (17.6)	28 (82.4)		
Tümör derecesi	Var	3 (25.0)	9 (75.0)	12	= 0.021
	Derece 1	9 (29.0)	22 (71.0)		
MSİ	Derece 2-3	0 (0.0)	15 (100.0)	15	= 0.488
	Yok / düşük riskli	8 (18.6)	35 (81.4)		
CEA	Var / yüksek riskli	1 (33.3)	2 (66.7)	3	= 0.456
	Normal	4 (14.8)	23 (85.2)		
Radyolojik perikolonik LN	Yüksek	5 (26.3)	14 (73.7)	19	= 0.363
	Yok	3 (33.3)	6 (66.7)		
Radyolojik adventisya invazyonu	Var	5 (17.2)	24 (82.8)	29	= 0.690
	Yok	4 (18.2)	18 (81.8)		
Sayısal prognostik parametreler	Var	4 (26.7)	11 (73.3)	15	p değeri
	Skor 0 ve Skor 1 (Ort ± std sap)	Skor 2ve Skor 3 (Ort ± std sap)			
Spesmendeki tümör çapı	0.83 ± 0.93	3.15 ± 1.53		< 0.001	
Radyolojik tümör boyutu	5.82 ± 3.22	4.75 ± 1.88		=0.229	
Yaş	54.67 ± 14.16	63.11 ± 11.52		-	
Lenf nodu metastaz sayısı	1.11 ± 2.31	0.89 ± 1.91		= 0.693	

Kısaltmalar: Muskularis mukoza (Muskularis M.). Radyal cerrahi sınır (RCS). Tümör (tm). Mikrosatellit instabilite (MSI). Ortalama ± standart sapma (Ort ± std sap).

Olgularda ölçülebilen maksimum tümör çapı 7,5'dir. Skor 2 ve 3 olgularında tümör çapı ortalaması 3,15 iken Skor 0 ve 1 olgularında tümör çapı ortalaması 0,83' dür. Makroskopik tümör çapı ile tedavi cevabı arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmüştür ($p < 0,001$). Ancak radyolojik tümör boyutu ile tedavi cevabı arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır. Disseke edilen maksimum LN sayısı 71 ve maksimum metastatik LN sayısı 9'dur. Metastatik LN sayısı ile tedavi cevabı arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamaktadır. Ayrıca hasta yaşı ile tümör cevabı arasında da istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

4. Tartışma

Greenbaum ve arkadaşlarının çalışmasında tümör heterojenitesi lokal ileri rektum kanserinde neoadjuvan KRT'ye direncin sebebi olarak söylenmektedir. Heterojenite ölçüsü olarak mutant-alel tümör heterojenliği skorları (yeni nesil bir sekanslama yöntemi) kantitatif bir ölçü olarak kullanılmaktadır (7). Ancak bunu yapmak her zaman mümkün olmaz ve pahalı bir işlemdir. Bu nedenle neoadjuvan KRT'ye direnci veya tedavi cevabını değerlendirmek için biz burada morfolojik ve prognostik parametreleri kullandık.

Rektal kanserli hastaların yaklaşık %20 kadarı neoadjuvan KRT'ye patolojik tam yanıt gösterdiği bazı çalışmalarda bildirilmektedir (19). Bizim çalışmamızda ise yalnızca 1 olguda neoadjuvan KRT sonrası invaziv karsinom görülmemiştir. İnvaziv karsinom tedavi yanıtı tamdır, ancak düşük dereceli displazi birkaç alanda devam etmektedir.

Carlomagno ve arkadaşlarının çalışmasında tümör regresyon derecesi ile yaş, cinsiyet gibi klinik ve tümör boyutu, LN metastazı gibi mikroskobik prognostik parametrelerin ilgisi görülmemiştir (20). Ancak bizim çalışmamızda tümör boyutu ile tedavi cevabı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülüyor gibi olsa da mikroskopik ölçülen tümör boyutu tedavi aldıktan sonra geri kalan tümörde olduğu için bu yanıltıcı olabilir. Bu nedenle biz radyolojik olarak belirlenen tümör boyutu ile tedavi cevabı ilişkisinin bakılmasının daha doğru olacağını düşünüyoruz.

Carlomagno ve arkadaşları ayrıca TRD'yi hastalısız sağ kalım süresi ile önemli oranda korele bulmuştur (20). Bizim çalışmamızda ise yalnızca 1 olgu nüks göstermekte olup, bu olguda TRD 3'tür. Ancak vaka sayısının azlığı ve takip süresinin yeterli olmaması nedeniyle TRD'nin prognoz ile ilişkisi değerlendirilememiştir.

Tan ve arkadaşlarının çalışmasında neoadjuvan KRT'ye tam cevabı olumsuz etkileyen faktörler olarak müsinöz adenokarsinomlar, tedavi öncesi serum CEA pozitifliği, klinik T4 ve N2 evreleri tanımlanmıştır (21). Çalışmamızda 2 olgu müsinöz adenokarsinomdur. Bunlarda TRD 2 ve 3 bulunmuştur. Ancak müsinöz adenokarsinom olgu sayısı yetersiz olduğu için ileri yorum yapılamaz. Ancak çalışmamızda CEA pozitifliğinin tedavi cevabını olumsuz etkilediğine dair bir bulgu saptanmamıştır. Ayrıca tedavi cevabı olmayan ya da tedavi cevabı kötü dediğimiz olgular Tan ve arkadaşlarının çalışmasını destekler nitelikte olup, genellikle adventisya tutulumu olan olgulardır.

Gopal ve arkadaşlarının çalışmasında neoadjuvan KRT'yi takiben mezenterik tümör

nodüllerinin varlığı ile LN metastazı ve uzak metastaz gibi kötü prognostik göstergeler arasında bir ilişki gösterilmiştir. Ayrıca mezenterik tümör nodüllerinin varlığının genel sağkalımı da etkilediğine dikkat çekilmiştir (22). Çalışmamızda mezenterik tümör nodüllerinin varlığı ile tedavi cevabı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir. Ancak mezenterik tümör nodülü az olan vakalarda tam yanıt ve tama yakın yanıt sayısı fazla bulunmuştur.

Cai ve arkadaşlarının çalışmasında TRD yanısıra peritümoral lenfositik infiltrasyon, neoadjuvan KRT'ye patolojik yanıtı değerlendirmek için kullanılacak patolojik parametreler olarak önerilmektedir (23). Ancak çalışmamızda TRD ile lenfositik infiltrasyon arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Fokas ve arkadaşlarının çalışmasında patolojik TRD'si yüksek olan hastalarda uzun süreli takiplerde daha iyi prognoz gözlenmiştir (4). Bizim olgularımızda TRD ile nüks arasında istatistiksel anlamlı bir sonuç çıkmasada 1-4 yıllık takiplerde yalnızca 1 vakada nüks görülmüştür. Nüks gösteren bu vakada izlenen TRD yüksektir.

Literatür verileri, başlangıçta klinik olarak pozitif LN'ye sahip olan hastaların, KRT sonrası patolojik olarak negatif lenf düğümlerinin olmasını mükemmel bir sonuç olarak değerlendirmektedir (24). Çalışmamızda tedavi öncesi LN durumu tüm hastalarda bilinmemektedir. Ayrıca TRD ile LN metastazı varlığı arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir.

Tümör tomurcuklanması, LN metastazı ve mezenterik tümör nodülü ile tedavi cevabı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmasa da bu parametrelerin her biri için Skor 0 ve 1 gösteren 9 vakanın 6'sında tomurcuklanma yok, LN metastazı yok ve mezenterik tümör nodülü yoktur. Buna göre tomurcuklanma, LN metastazı ve mezenterik tümör nodülü olmayan olgularda tedavi cevabı daha iyi gibi görünmektedir.

Leeve arkadaşlarının çalışmasında tümör volümü ile TRD arasında bir korelasyon bulunmamıştır (25). Bizim çalışmamızda da

radyolojik tümör boyutu ile tedavi cevabı arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki görülmemektedir

Li ve arkadaşlarının çalışmasında patolojik tümör derecesi ile tedavi cevabının ilişkili olduğu görülmüştür (26). Bizim çalışmamızda da benzer bir şekilde patolojik tümör derecesi azaldıkça tedavi cevabının daha iyi olduğu görülmektedir. Düşük dereceli tümörler yüksek dereceli tümörlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir oranda tedaviye daha iyi cevap vermektedir.

5. Sonuç

Neoadjuvan KRT, KRK olgularının hem makroskopik görünümünde hem de patolojik özelliklerinde, hasta yönetimi ve sonuçları üzerinde etkisi olabilecek değişikliklere sebep olmaktadır. KRT alan KRK'lı hastalarda sağ

kalım tedavi öncesi klinik evre tarafından değil, daha çok tedavi sonrası TRD'yi de içeren patolojik evre tarafından belirlenmektedir.

KRK'lı hastalarda KRT'ye tümör yanıtı adjuvan kemoterapi planlanmasında da etkili olmaktadır. KRT sonrası tedavi cevabı patolojik tümör derecesi ile ters orantılıdır. Tümör derecesi azaldıkça tedavi cevabı daha iyi olmaktadır.

Neoadjuvan KRT, rektal kanser vakaları için önemli bir tedavi seçeneğidir ve daha fazla araştırılmayı hak etmektedir.

- ❖ *Rektal kanserlerde tedavi yanıtının klinikopatolojik analizi. IV. International Asian Conference on Contemporary Sciences - June 26-28, 2020. Khazar University, Azerbaijan.*

REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394-424
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics.CA: *A Cancer Journal for Clinicians.* 2016; 66: 7-30.
3. WillettCG, Ryan DP. (Jun 2020) Neoadjuvant chemoradiotherapy, radiotherapy, and chemotherapy for rectal adenocarcinoma.Erişim tarihi:07.07.2020,https://www.uptodate.com/contents/neoadjuvant-chemoradiotherapy-radiotherapy-and-chemotherapy-for-rectal-adenocarcinoma.
4. Fokas E, Liersch T, Fietkau R, et al. Tumor regression grading after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal carcinoma revisited: updated results of the Cao/Aro/Aio-94 trial. *J Clin Oncol.* 2014; 32: 1554.
5. Vecchio FM, Valentini V, Minsky BD, et al. The relationship of pathologic tumor regression grade (TRG) and outcomes after preoperative therapy in rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 62: 752.
6. Fokas E, Ströbel P, Fietkau R, et al. Tumor Regression Grading After Preoperative Chemoradiotherapy as a Prognostic Factor and Individual-Level Surrogate for Disease-Free Survival in Rectal Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2017; 109.
7. Greenbaum A, Martin DR, Bocklage T, Lee J-H, Ness SA, Rajput A. Tumor Heterogeneity as a Predictor of Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer. *Clin Colorectal Canc.* 2019;18:102-9.
8. Martin ST. Systematic review and meta-analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Br J Surg.* 2012; 99: 918-28.
9. Martin ST, Heneghan HM, Winter DC. Systematic review of outcomes after intersphincteric resection for low rectal cancer.*Brit J Surg.* 2012; 99: 603-612.
10. Ryan R, Gibbons D, Hyland JMP, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology.* 2005;47:141-146.
11. Kim SH, Chang HJ, Kim DY, et al. What Is the Ideal Tumor Regression Grading System in Rectal Cancer Patients after Preoperative Chemoradiotherapy? *Cancer Res Treat.* 2016; 48:998-1009.
12. Gavioli M, Luppi G, Losi L, et al. Incidence and clinical impact of sterilized disease and minimal residual disease after preoperative radiochemotherapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2005;48:1851-1857.
13. Marisa D, Santos, Cristina Silva, Anabela Rocha, et al. Tumor Regression Grades: Can They Influence Rectal Cancer Therapy Decision Tree? *Int J Clin Oncol.* 2013;1-8.
14. Kakar S, Shi C, Berho ME, Driman DK, Fitzgibbons P, Frankel WL, Hill KA, Jessup J, Krasinskas AM, Washington MK. (Haziran 2017). Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. Erişim tarihi: 14.09.2020,

- <https://documents.cap.org/protocols/cp-gilower-colonrectum-17protocol-4010.pdf>.
15. Nagtegaal ID, Arends MJ, Odze RD, Lam AK (Eds) (2019). WHO Classification of Tumours. Digestive System Tumours, 5th ed. IARC, Lyon, France.
 16. Minsky BD, Rodel C. Identifying the most predictive post-chemoradiation TRG system for rectal cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2014; 106
 17. Ryan R, Gibbons D, Hyland JM, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology*. 2005; 47:141.
 18. Bartley AN, Fitzgibbons PL, Broaddus RR, et al. Template for Reporting Results of DNA Mismatch Repair Testing in Patients Being Considered for Checkpoint Inhibitor Immunotherapy. *College of American Pathologists (CAP)*. 2018.
 19. McCoy MJ, Hemmings C, Hillery S, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: how important is tumour regression? *ANZ J. Surg*. 2017; 87: E233-9.
 20. Carlomagno C, Pepe S, D'Armiento FP, et al. Predictive Factors of Complete Response to Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Patients with Rectal Cancer. *Oncology* 2010; 78: 369-375
 21. Tan Y, Fu D, Li D, et al. Predictors and Risk Factors of Pathologic Complete Response Following Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Rectal Cancer: A Population-Based Analysis. *Front Oncol* 2019;9:497
 22. Gopal P, Lu P, Ayers GD, et al. Tumor deposits in rectal adenocarcinoma after neoadjuvant chemoradiation are associated with poor prognosis. *Mod Pathol*. 2014; 27: 1281-1287
 23. Cai Y, Lu X, Zhu X, et al. Histological tumor response assessment in colorectal liver metastases after neoadjuvant chemotherapy: impact of the variation in tumor regression grading and peritumoral lymphocytic infiltration. *Journal of Cancer* 2019; 10: 5852-5861
 24. Delitto D, George TJ Jr, Loftus TJ, et al. Prognostic Value of Clinical vs Pathologic Stage in Rectal Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Therapy. *J Natl Cancer Inst* 2018; 110:460.
 25. Lee HS, Choi DH, Park HC, et al. Correlation between tumor regression grade and rectal volume in neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy for rectal cancer. *Radiat Oncol J* 2016;34:186-192
 26. Li YH, Li JL, Zhu XG, et al. Associations of tumor regression grade with outcomes in patients with locally advanced rectal cancer treated with preoperative two-week course of radiotherapy Oncotarget. 2017; 8: 100165-175.