



Lokal ileri rektum kanserinde sağkalımı etkileyen faktörler - Tek merkez deneyimi

Factors affecting survival in locally advanced rectal cancer - Single center experience

© Hatime Arzu YAŞAR, © Mehmet Berk ÖRÜNCÜ, © Güngör UTKAN,
© Hakan AKBULUT

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

Giriş ve Amaç: Rektum kanserinin prognozunu predikte edebilmek; hasta yönetiminde uygun tedaviyi uygulayabilmek, gereksiz tedavilerden kaçınabilmek ve medikal kaynakları uygun kullanabilmek için önemlidir. Bu çalışmada neoadjuvan kemoradyoterapi uygulanan lokal ileri rektum kanseri tanısı olan hastalarda sağkalım ile ilişkili faktörleri araştırdık. **Gereç ve Yöntem:** 2014-2018 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'na başvuran lokal ileri rektum kanseri tanısı olan 78 hastanın klinik, patolojik, laboratuvar verileri hastane kayıtlarından retrospektif olarak tarandı. Sağkalım üzerine etkili faktörler log-rank testi ile değerlendirildi. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier metodu ile yapıldı. **Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 78 hastanın ortalama yaşı 61 idi. Hastaların %34.6'sı (n: 27) kadın, %65.4'ü (n: 51) erkek idi. Ortalama sağkalım süresi 62 ay olarak saptandı. Postoperatif N2 lenf nodu pozitifliği ve postoperatif tümör derecesi 3 olan, radyoterapinin tamamlanmadığı, adjuvan tedavi almayan ve ileri yaşta olan hastalarda istatistiksel anlamlı olarak toplam sağkalım daha kötü saptandı (p < 0.05). **Sonuç:** Neoadjuvan kemoradyoterapinin standart tedavi haline geldiği fakat radyoterapi uygulamasının uzun süreli radyoterapi ya da kısa süreli radyoterapi olarak değişiklik gösterebildiği bu süreçte yaş, radyoterapinin tamamlanması, postoperatif N2 nod pozitifliği, postoperatif tümör derecesi ve adjuvan tedavi sağkalımı etkileyen faktörler olarak tanımlandı.

Anahtar kelimeler: Rektum kanseri, sağkalımı etkileyen faktörler, neoadjuvan tedavi, adjuvan tedavi

Background and Aims: Predicting the prognosis of rectal cancer is important in patient management to be able to apply appropriate treatment, to avoid overtreatment and to use medical resources appropriately. In this study, our aim is to investigate the factors associated with survival in patients with locally advanced rectal cancer who underwent neoadjuvant chemoradiotherapy. **Materials and Methods:** Clinical, pathological, and laboratory data of 78 patients with locally advanced rectal cancer who applied to Ankara University Faculty of Medicine, Department of Medical Oncology between 2014 and 2018 were retrospectively scanned from hospital records. Factors that may be associated with survival were evaluated with the log-rank test. Survival analyses were performed using the Kaplan-Meier method. **Results:** The median age of 78 patients included in the study was 61. 34.6% (n: 27) of the patients were female and 65.4% (n: 51) were male. The median survival time was 62 months. Elderly patients, patients in whom radiotherapy could not be completed, patients with postoperative N2 lymph node positivity and postoperative tumor grade 3, and patients who did not receive adjuvant therapy had significantly worse overall survival (p < 0.05). **Conclusion:** Age, completion of radiotherapy, postoperative N2 node positivity, postoperative tumor grade, and adjuvant therapy were defined as factors affecting survival in a period like which neoadjuvant chemoradiotherapy became the standard treatment, but radiotherapy could vary as long-term radiotherapy or short-term radiotherapy

Key words: Rectal cancer, factors affecting survival, neoadjuvant therapy, adjuvant therapy

GİRİŞ

Rektum kanseri, tüm kanserler arasında dünyada sekizinci sırada görülmektedir ve yıllık 340 000 civarında ölüme neden olmaktadır (1). Metastatik olmayan rektum kanserinde küratif cerrahi sonrasında uzun sağkalım beklenmektedir (2). Lokal ileri rektum kanserinde lokal nüks oranlarının

yüksek görülmesi nedeni ile preoperatif kemoradyoterapi tedavinin temel kısmını oluşturmaktadır. Preoperatif kemoradyoterapi sonrasında neoadjuvan kemoterapi veya cerrahi sonrasında adjuvan kemoterapi uygulanabilmektedir (3). Bu şekilde multidisipliner tedavi alan hastalarda bile izlemde

lokal ya da sistemik nüksler saptanabilmektedir. Sağkalım sürelerinin daha kısa olmasına sebep olan lokal ve sistemik nüksler hasta yönetiminde önemli problemler olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle hasta yönetiminde rektum kanserinin prognozunu predikte edebilmek önemlidir. Sağkalımı etkileyecek faktörleri bilmek tedavi planında fazla ya da yetersiz tedavilerden kaçınılmasına olanak sağlar, böylelikle finansal toksisiteden korunulması ve medikal kaynakların uygun kullanımı mümkün olabilmektedir.

Rektum kanserleri ile ilişkili prognostik faktörler genellikle kolon kanserlerinin de dahil edildiği kolorektal hasta grubu içeren çalışmalarda değerlendirilmiştir (4-9). Rektal kanserlerin prognostik faktörleri daha kısıtlı bir şekilde daha önceki çalışmalarda değerlendirilmiştir. Evre, yaş, cinsiyet, tedavi ilişkili faktörler, serum tümör biyobelirteçleri, tümör özellikleri rektum kanserinde bağımsız prognostik belirteçler olarak gösterilmiştir (10,11). Neoadjuvan kemoradyoterapinin standart tedavi haline geldiği fakat radyoterapi uygulamasının uzun süreli radyoterapi ya da kısa süreli radyoterapi olarak değişiklik gösterebildiği bu süreçte gerçek yaşam verileri ile prognostik faktörlerin değerlendirilmesi literatüre ek katkı sağlayabilir.

Biz bu çalışmada neoadjuvan kemoradyoterapi uygulanan lokal ileri rektum kanseri tanısı olan hastalarda sağkalımı etkileyen faktörleri araştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hastalar ve Data Toplanması

2014-2018 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'na başvuran lokal ileri rektum kanseri tanısı olan 78 hastanın klinik, patolojik, laboratuvar verileri hastane kayıtlarından retrospektif olarak tarandı. Hastaların son görülme ya da ölüm tarihleri kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

Yaş, cinsiyet, tanı anındaki karsinoembriyonik antijen (CEA) değerleri, tümör lokalizasyonu, tanı anındaki T evresi, tanı anındaki N evresi, radyoterapinin tamamlanıp tamamlanamaması, cerrahi tedavi, postoperatif T evresi, postoperatif N evresi, postoperatif tümör derecesi, cerrahi rezeksiyon düzeyi, postoperatif lenfovasküler invazyon (LVI) varlığı, perinöral invazyon (PNI) varlığı ve adjuvan tedavinin sağkalım üzerine etkisi log-rank testi ile değerlendirildi. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier metodu ile yapıldı.

İstatistiksel analizde p değeri < 0.05 anlamlı kabul edildi. Hasta kayıtları ve istatistiksel analizler için IBM statistics SPSS v20 kullanıldı.

Çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yapıldı ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (onay kodu:18-1193-18 ve onay tarihi 12.11.2018).

BULGULAR

Hasta Özellikleri ve Tedavi Yöntemleri

Çalışmaya dahil edilen 78 hastanın ortanca yaşı 61 idi. Hastaların %34.6'sı (n: 27) kadın, %65.4'ü (n: 51) erkek idi. Hastaların özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Tanıda hastaların %8.7'sinde T2, %73.9'unda T3, %17.4'ünde T4 evre tümör mevcut idi. Tanıda hastaların %19'unda N0, %66.7'sinde N1, %4.3'ünde N2 evre tümör mevcut idi. Hastaların %86.5'ine radyoterapi eşliğinde kapesitabin, %11.5'ine 5-flourourasil ve folinik asit ve %1.9'una FOLFOX (5-flourourasil, oksaliplatin, folinik asit) tedavisi uygulandı. Hastaların %95.5'i radyoterapi tedavisini tamamlayabildi. Hastaların %20.9'una kısa süreli radyoterapi, %79.1'ine ise uzun süreli radyoterapi uygulandı. %91.5'ine cerrahi tedavi uygulanan hastaların %75.5'ine low anterior rezeksiyon, %17'sine abdominoperineal rezeksiyon ve %3.8'ine anterior rezeksiyon, %3.8'ine low ante-

Tablo 1 Hasta Özellikleri

	N (%)
Yaş	61
Cinsiyet	
Kadın	27 (%34.6)
Erkek	51 (65.4)
Tanıda T evresi	
T2	2 (%8.7)
T3	17 (%73.9)
T4	4 (%17.4)
Tanıda N evresi	
N0	4 (%19)
N1	14 (%66.7)
N2	3 (%4.3)
Yapılan cerrahi	
LAR	40 (%75.5)
AR	2 (%3.8)
Abdominoperineal rezeksiyon	9 (%17.8)
LAR + parsiyel sistektomi	2 (%3.8)
Adjuvan kemoterapi	
Var	35 (%81.4)
Yok	8 (%18.6)
Adjuvan kemoterapi ajanı	
Oksaliplatin + floropirimidin + folinik asit	27 (%75)
Floropirimidin + folinik asit	9 (%25)

LAR: Low anterior rezeksiyon, AR: Anterior rezeksiyon.

rrior rezeksiyon ile birlikte parsiyel sistektomi uygulanmıştı. R0 rezeksiyon ise hastaların %80'ine uygulandı. Cerrahiye kadar geçen süre medyan 81 gün olarak saptandı. Postoperatif yapılan patolojik incelemede hastaların %2.1'inde ypT0; %4.3'ünde ypT1; %23.4'ünde ypT2; %53.2'sinde ypT3; %21.3'ünde ypT4 tümör ve hastaların %51.1'inde N0; %34'ünde N1; %12.8'inde N2 nod pozitifliği mevcuttu. Hastaların %5.3'ünde tümör derecesi 1, %84.2'sinde 2 ve %10.5'inde 3 olarak saptandı. Hastaların %32.1'inde LVI yok iken %67.9'unda LVI mevcuttu. Hastaların %64.7'sinde PNI yok iken %35.3'ünde PNI var olarak saptandı. Hastaların %81.4'üne adjuvan kemoterapi uygulandı. Oksaliplatin ve flouropirimidin içeren

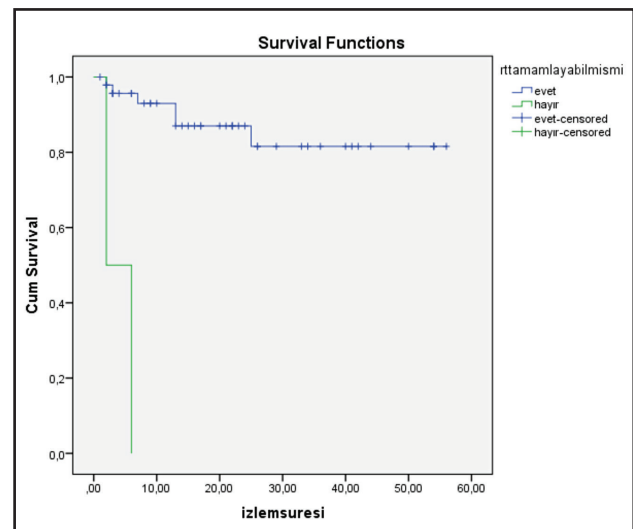
kombinasyon kemoterapisi hastaların %75'ine uygulanmıştı. Medyan uygulanan kemoterapi siklus sayısı 5 idi. Hastaların %32.4'ünde hastalık nüksü saptandı.

Sağkalım Sonuçları

Tüm hastalarda ortanca sağkalım süresi 62 ay olarak saptandı. Cinsiyet, tanı anında karsinoembriyonik antijen (CEA düzeyi), tümör lokalizasyonu, tanıda T evresi, tanıda N evresi, radyoterapi eşliğinde verilen tedavi türü, radyoterapi süresi, cerrahi yapılıp yapılmaması, postoperatif T evresi, cerrahi rezeksiyon düzeyi, PNI, LVI, adjuvan tedavide kombinasyon ya da tek ajan tedavi verilmesi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki görülmedi ($p > 0.05$)

Yaş > 65 olan hastalarda yaşı ≤ 65 olan grup ile karşılaştırıldığında sağkalım daha kötü bulundu ($p < 0.05$).

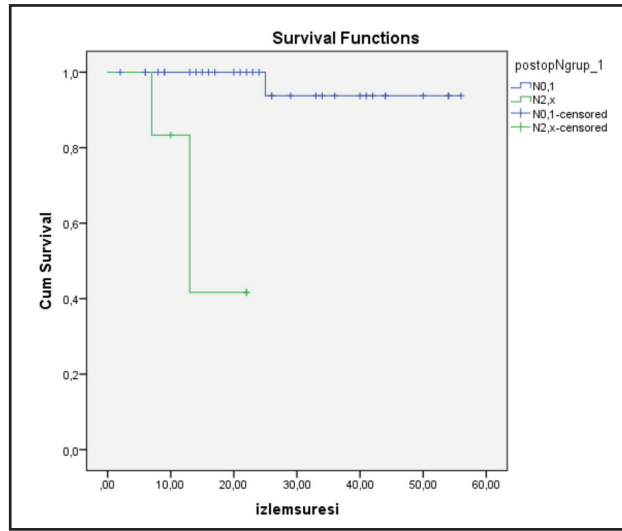
Radyoterapinin tamamlanamadığı hastalarda radyoterapi tamamlanan hastalar ile karşılaştırıldığında sağkalım daha kötü saptandı ($p < 0.01$) (Şekil 1).



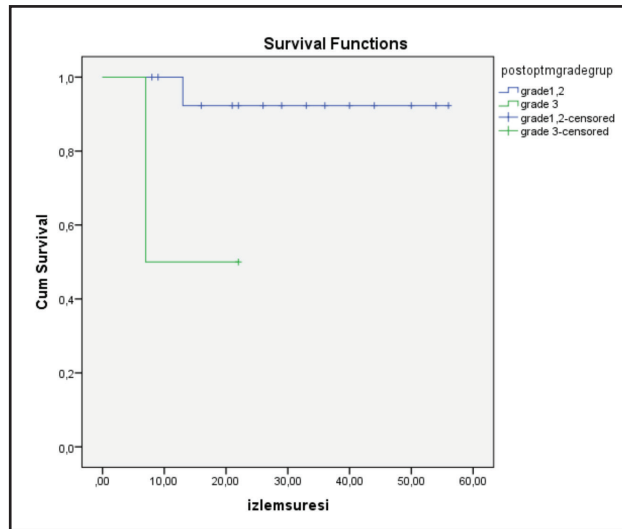
Şekil 1 Lokal ileri rektum kanseri olan hastalarda radyoterapi tedavisini tamamlayanlar ve tamamlayamayanlar arasındaki sağkalım farkı

Postoperatif N2 lenf nodu evresi N0 ve N1 olan grup ile karşılaştırıldığında sağkalım daha kötü idi ($p < 0.01$) (Şekil 2).

Postoperatif tümör derecesi 3 olan grup ile 1 ve 2 olan grup karşılaştırıldığında tümör derecesi 3 olan grupta sağkalım daha kötü saptandı ($p < 0.05$) (Şekil 3).

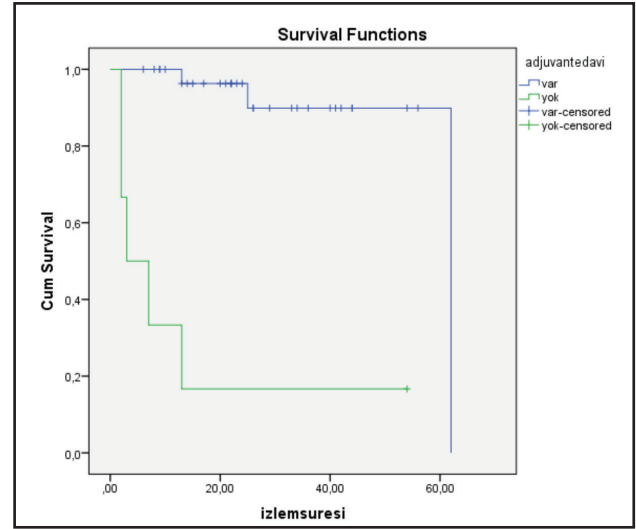


Şekil 2 Lokal ileri rektum kanseri olan hastalarda postoperatif N0/1 evre ile N2/Nx evre arasındaki sağkalım farkı



Şekil 3 Lokal ileri rektum kanseri olan hastalarda postoperatif tümör derecesi 3 olan grup ile tümör derecesi 1/2 olan grup arasında sağkalım farkı

Adjuvan tedavi alan hastalarda sağkalım almayanlara göre daha iyi bulundu ($p < 0.01$) (Şekil 4).



Şekil 4 Lokal ileri rektum kanseri olan hastalarda adjuvan tedavi alan hastalar ile almayan hastalar arasındaki sağkalım farkı

TARTIŞMA

Rektum kanserleri ile ilgili literatür verileri genellikle kolon ve rektum kanserlerinin birlikte değerlendirildiği ortak çalışmalara dayanmaktadır. Çalışmamızda sadece lokal ileri rektum kanseri tanısı alan hastaların olması kolorektal kanserler arasında yaklaşık %30 oranında görülen bu gruba spesifik bir tanımlama yapabilmemize olanak sağladı. Ayrıca hastalarda daha kötü sağkalım ile ilişkili faktörlerin belirlenmesi nüks ve metastaz açısından yüksek riskli hastaların seçilmesine de katkı sağlayacaktır.

Yaş literatürde kolorektal kanserlerde sağkalım ile ilişkili bir faktör olarak tanımlanmıştır. Aguiar ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, kolorektal kanserli hastalarda 75 yaş ve üzerinde tanı alan rektum kanseri olan hastalarda sağkalımın daha kötü olduğunu göstermişlerdir (9). Syse ve arkadaşları ise kolorektal kanserli hastalarda 80 yaş ve

altında tam alan hastalarda daha uzun sağkalım görüldüğünü göstermişlerdir (12). Literatürde Fan ve arkadaşları kadın cinsiyet ve genç yaşın daha iyi prognoz ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (12). Bizim çalışmamızda da ileri yaştaki hastaların daha kötü sağkalıma sahip olduğunu bulduk.

TNM evrelemesi genel olarak kanser prognozunu en iyi yansıtan tanımlama olmakla beraber rektum kanserinde evrelemenin tanıda radyolojik olarak yapılması ve TNM evrelemesinin spesifik olarak radyolojik görüntülemeye yönelik olmamasına rağmen T, N, M evreleri hastalık prognozu ile ilişkilidir (13). Fan ve arkadaşları yüksek dereceli tümör ve PNI varlığını, T ve N evreleri, preoperatif CEA düzeylerini bağımsız prognostik faktörler olarak tanımlamışlardır. Literatürde kemoradyoterapi sonrasında tümör regresyonunun, rezidü lenf nodu pozitifliğinin uzak metastaz gelişimi ve hastaliksız sağkalım ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (14,15). Bu çalışmada, postoperatif N2 lenf nodu pozitif olan, postoperatif yüksek tümör derecesi (derece 3) olan hastalarda sağkalım anlamlı olarak daha kötü saptandı.

Rektum kanseri tedavisinde neoadjuvan kemoradyoterapi standart bir yaklaşımdır. Bununla birlikte kemoradyoterapinin kısa ya da uzun olarak uygulanma şekli, doz ve süresinin hastaların sağkalımını nasıl etkilediği konusundaki bilgiler çok net değildir. Bu çalışmamızda radyoterapisini tamamlayamayan hastaların, planlanan tedaviyi tamamlayanlara göre daha kötü sağ kalıma sahip olduğunu bulduk (Şekil 1). Özellikle neoadjuvan kemoradyoterapi alan hastalarda neoadjuvan kemoterapide kullanılan ilaçların doz ve süresinin yeterli olmaması durumunda genellikle hastalara postoperatif adjuvan tedavi uygulama eğilimi yaygındır. Neoadjuvan kemoradyoterapi alan rektum kanserli hastalarda postoperatif adjuvan tedavinin sağkalımı ne ölçüde iyileştirdiği konusunda yeterli prospektif çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda adjuvan tedavi almayan hastalarda

sağkalımın daha kötü olduğunu bulduk (Şekil 4).

Günümüzde kolorektal kanserlerde prognoz ile ilişkili çeşitli gen imzaları tanımlanmaya başlamıştır. Gelecekte gen imzaları ile toplam sağkalım ve hastaliksız sağkalım arasındaki ilişki daha iyi tanımlandığında tedavi yönetimi ve hastalık prognozu ile ilgili daha iyi hasta yönetimi sağlanabilir (16,17). Mevcut koşullarda bizim çalışmamızda bu konu ile ilgili herhangi bir değerlendirme yapılmamıştır.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Retrospektif tasarımda bir çalışma olması çalışmanın doğası gereği verilerin kapsamlılığını kısıtlamaktadır. Hasta verilerinin taranması sırasında verilerin tamamına hastane kayıtlarından ulaşılamamıştır. Tedavi ile ilgili yan etkiler, hastaların aldığı tedavi dozları, hastaların vücut yüzey alanları, boy, kilo, KRAS, NRAS, BRAF mutasyon sonuçları, tümör tomurcuklanması ve tümör mikro çevresini yansıtacak tümör ilişkili özellikler gibi verilere retrospektif olarak ulaşılamamıştır.

Sonuç olarak, lokal ileri rektum kanseri tanısı olan hastalarda yaş, radyoterapi tedavisinin tamamlanamaması, postoperatif pozitif lenf nodu sayısı ve tümör derecesi ve adjuvan tedavi sağkalımı etkileyen faktörler olarak tanımlanmıştır. Sonuçların daha kapsamlı ve aydınlatıcı değerlendirilebilmesi adına tedavi doz ve sürelerinin dahil edilerek yapıldığı prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Etik Kurul: Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 12.11.2018 tarih ve 18-1193-18 sayılı kararı ile onaylanmıştır. Araştırma protokolünde Helsinki Deklarasyon protokolüne uyulmuştur.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Finans Beyanı: Yazarlar bu çalışmanın herhangi bir finansal destek almadığını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209-49.
2. Keller DS, Berho M, Perez RO, Wexner SD, Chand M. The multidisciplinary management of rectal cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020;17:414-29.
3. Costas-Chavarri A, Nandakumar G, Temin S, et al. Treatment of Patients With Early-Stage Colorectal Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline. *J Glob Oncol* 2019;5:1-19.
4. Mahar AL, Compton C, Halabi S, et al. Personalizing prognosis in colorectal cancer: A systematic review of the quality and nature of clinical prognostic tools for survival outcomes. *J Surg Oncol* 2017;116:969-82.
5. Okuda Y, Shimura T, Yamada T, et al. Colorectal obstruction is a potential prognostic factor for stage II colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 2018;23:1101-11.
6. Kamalı GH, Ulusoy C, Nikolovski A, Kamalı S. Tumour budding - an additional prognostic factor in colorectal cancer survival. *Pol J Pathol* 2023;74:36-41.
7. Wu Q, Hu T, Zheng E, Wang Z. Prognostic role of the lymphocyte-to-monocyte ratio in colorectal cancer: An up-to-date meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e7051.
8. Nakamura K, Seishima R, Matsui S, et al. The prognostic impact of preoperative mean corpuscular volume in colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2022;52:562-70.
9. Aguiar Junior S, Oliveira MM, Silva DRME, et al. Survival of Patients with Colorectal Cancer in a Cancer Center. *Arq Gastroenterol* 2020;57:172-7.
10. Fan S, Li T, Zhou P, Peng Q, Zhu Y. Development and validation of nomogram combining serum biomarker for predicting survival in patients with resected rectal cancer. *Biosci Rep* 2019;39:BSR20192636.
11. Li Q, Dai W, Li Y, et al. Nomograms for predicting the prognostic value of serological tumor biomarkers in colorectal cancer patients after radical resection. *Sci Rep* 2017;7:46345.
12. Syse A, Soneji SS, Andrew AS, et al. Short-term survival after colorectal cancer in a screened versus unscreened population. *Scand J Public Health* 2019;47:528-37.
13. Lambregts DMJ, Bogveradze N, Blomqvist LK, et al. Current controversies in TNM for the radiological staging of rectal cancer and how to deal with them: results of a global online survey and multidisciplinary expert consensus. *Eur Radiol* 2022;32:4991-5003.
14. 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;32:1554-62.
15. Park IJ, You YN, Agarwal A, et al. Neoadjuvant treatment response as an early response indicator for patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:1770-6.
16. Song D, Zhang D, Chen S, et al. Identification and validation of prognosis-associated DNA repair gene signatures in colorectal cancer. *Sci Rep* 2022;12:6946.
17. Zhuang Y, Wang H, Jiang D, et al. Multi gene mutation signatures in colorectal cancer patients: predict for the diagnosis, pathological classification, staging and prognosis. *BMC Cancer* 2021;21:380.