

**Kolorektal Kanserlerde Güncel Tedavi Yaklaşımı**  
**Current Treatment in Patients with Colorectal Cancer**

**Gülhan Güler Avcı<sup>1</sup>, Özge Gümüşay<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Gaziosmanpaşa  
Üniversitesi, Tıp  
Fakültesi, Radyasyon  
Onkolojisi Anabilim  
Dalı. Tokat, Türkiye

<sup>2</sup>Gaziosmanpaşa  
Üniversitesi, Tıp  
Fakültesi, Tıbbi  
Onkoloji Bilim Dalı.  
Tokat, Türkiye

**Sorumlu Yazar:**  
**Dr. Öğr. Üyesi Gülhan  
Güler Avcı**

**Adres:** Gaziosmanpaşa  
Üniversitesi, Tıp  
Fakültesi, Radyasyon  
Onkolojisi Anabilim  
Dalı. Tokat, Türkiye

**E-mail:**

drgulhan@hotmail.com

**Özet**

Rektum kanserinin temel tedavi yöntemi küratif cerrahi rezeksiyon olmakla birlikte, sadece çok erken evredeki hastalarda tek başına cerrahi yeterli olabilmektedir. Lokal ileri evre rektum kanserlerinde uygulanan neoadjuvan radyoterapi lokal yinelemeyi anlamlı olarak azaltmaktadır. Radyoterapiye, kemoterapi eklenmesi ile patolojik tam yanıt ve lokal kontrol oranları artmaktadır. Cerrahinin geciktirilmesi veya zamanlaması konusunda ise daha fazla veriye ihtiyaç bulunmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Kolorektal kanser, neoadjuvan radyoterapi, kemoterapi

**Abstract:**

The primary treatment of rectal cancer is curative surgical resection, but surgery alone may be sufficient in patients with very early stage. Neoadjuvant radiotherapy, applied in local advanced rectal cancers, significantly reduces local recurrence. With the addition of radiotherapy and chemotherapy, pathological complete response and local control rates are increasing. More data is needed for the delay or timing of the surgeon.

**Keywords:** Colorectal cancer, neoadjuvant radiotherapy, chemotherapy

## Giriş

Rektum kanserinin temel tedavi yöntemi küratif cerrahi rezeksiyon olmakla birlikte, sadece çok erken evredeki hastalarda tek başına cerrahi yeterli olabilmektedir. Lokal-ileri rectum kanserlerinde ise radyoterapi ve kemoterapinin eklenmesi ile local kontrolün ve sağkalımın arttığı bildirilmiştir (1,2). Lokal-ileri rectum kanserleri çoğunlukla mezorektal tutulum, T3, T4 ve N+ olma durumunu ifade etmektedir. Son 10 yılda, lokal ileri rektum kanserinde standart tedavi yaklaşımı neoadjuvan kemoradyoterapi, ardından cerrahi ve sonrasında adjuvant kemoterapi veya takiptir. 1990 yıllarından sonra cerrahi prosedür olarak total mezorektal eksizyon (TME) uygulanması, 2000'li yıllarda Alman çalışması ile preoperatif kemoradyoterapi etkinliğinin ortaya konması ve sonrasında da oxaliplatinli kemoterapi rejimleri ile rektum kanserinde lokal yineleme oranları %4-6' lara, uzak metastaz oranları ise % 25'lere kadar gerilemiştir.

Güncel radyoterapi uygulamaları, uzun dönem (standart) ve kısa dönem olmak üzere iki gruptur. Uzun dönem standart radyoterapi (RT); günlük 1.8 Gy fraksiyon dozu ile toplamda 50.4 Gy/28 fraksiyon ve eş zamanlı kemoterapiyi (KT) (devamlı 5-fu, kapasitabin) içeren bir uygulamadır. Uzun dönem RT uygulanan hastalara 6-8 hafta sonrasında cerrahi yapılmalıdır. Kısa dönem RT uygulamaları ise daha çok Kuzey Avrupa, İskandinavya ülkelerinde yaygındır. Klinik olarak T1-3 tümörlü hastalarda, 5 fraksiyonda toplamda 25 Gy olarak uygulanmaktadır. 7-10 gün sonrasında cerrahi uygulanmakta ve eş zamanlı KT uygulaması bulunmamaktadır.

Preoperatif RT/KRT uygulamaları ile nodal hastalık ve primer tümör boyutunda azalma sağlanarak tümör evresi geriletilebilmekte (“downstaging”) ve anrezektabl/ sınırda rezektabl tümörlere radikal cerrahi uygulanabilmekte, alt rektumda aşağı yerleşimli tümörlerde sfinkter korunmaya çalışılabilmektedir.

## Preoperatif Radyoterapi

Bu konuda yapılmış çok fazla randomize çalışma bulunmaktadır (1-4). Bunların çoğunluğu kısa dönem RT çalışmalarıdır ve hepsinde cerrahiye preoperatif RT eklenmesi ile local kontrol oranları artmıştır. Sadece İsveç çalışmasında, lokal kontrole ek olarak sağkalım (GS) avantajı gösterilmiştir (1). İsveç Rektal Kanser Çalışmasında 1168 rezektabl rektum kanserli hastalar ya yalnız cerrahi yada kısa dönem (5x5 Gy) radyoterapi+ cerrahi kollarına randomize edilmiştir. Bu çalışmada hastalara TME uygulanmamıştır ve 13 yıllık sonuçlarında lokal yineleme (LY), GS ve Kansere spesifik sağkalım (KSS) oranları kısa dönem RT+cerrahi kolunda anlamlı olarak iyi olduğu gösterilmiştir (1). Geç yan etki olarak 14 yıllık takipte ise ince barsak obstruksiyonu kümülatif insidansı yalnız cerrahi kolunda %5.5 iken radyoterapi eklenen kolda bu oran % 13.9 olarak bildirilmiştir (2). Benzer bir çalışma olan Hollanda CVKO 95-04 TME Çalışmasında 1805 rezektabl rektal kanserli olgular yalnız cerrahi ve kısa dönem RT+cerrahi kollarına randomize edilmiştir. İsveç çalışmasından farkı cerrahi yöntem olarak hastalara TME uygulanmıştır. On yıllık sonuçlarında kombine tedavinin sadece LY oranlarını anlamlı olarak iyileştirdiği gösterilmiştir (%5.1'e karşılık %11.1, p<0.001).

Cerahiye radyoterapinin eklenmesinin sağkalım avantajı gösterilememiştir (%47'ye karşılık %48). Çalışmanın alt grup analizinde, preoperatif RT, evre 3 ve radikal cerrahi sınırı negatif olan hastalarda sağkalım avantajı sağlamıştır (10 yıllık sağkalım %50'ye karşılık %40) (3). Hollanda çalışmasının uzun dönem sonuçlarında radyoterapi uygulanan kolda anorektaldisfonksiyon, anal inkontinans anlamlı olarak artmıştır ( $p<0.001$ ) (4).

### **Preoperatife karşılık postoperatif kemoradyoterapi (KRT)**

Bu konuda düzenlenmiş iki büyük randomize çalışma mevcuttur (5,6). Bunlardan ilki "National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project" (NSABP) R-03 çalışmasıdır (5). Bu çalışmaya 900 hasta alımı planlanmış iken 267 hasta sonrası çalışma, hasta katılımının kötü olması nedeniyle erken kapatılmıştır. Klinik olarak T3-T4 tümörler alınmış, TME şartı aranmadan bazı hastalarda lokaleksizyon uygulanmıştır. Toplam 6 yıl sonunda sonlandırılan bu çalışmanın sonucunda preoperatif'e karşılık postoperatif KRT randomizasyonunda sağkalım, lokal kontrolde ve sfinkter korumada anlamlı farklılık bulunmamıştır (7).

Postoperatif KRT'ye kıyasla preoperatif KRT'nin yerini net belirleyen çalışma Alman Rektal Kanser Grubu'nun CAO/ARO/A10-94 kodlu çalışması olmuştur (6). Çalışmada her iki kolda da pelvik 50.4 Gy'lik RT ve eş zamanlı olarak 5-FUKT'si uygulanmış, postoperatif kolda 5.4 Gy'lik boost alan eklenmiştir. Her iki kola da 4 kür adjuvan KT uygulanmıştır. Bu çalışma ile postoperatif tedaviye kıyasla preoperatif KRT'nin tümör

evresinde belirgin gerileme sağladığı ("downstaging"), lokal kontrolde artışın olduğu, daha az akut-geç toksisite ve distal yerleşimli tümörlerde artmış sfinkter korunma oranları bildirilmiştir. Ancak her iki randomizasyon kolları arasında GS'da farklılık görülmemiştir. Alman çalışması, yayınlanması sonrasında tüm dünyada geniş kabul görmüş vepreoperatif KRT lokal ileri evre rektal kanserli olguların standart tedavisi olmuştur.

### **Preoperatif radyoterapiye KT eklenmeli mi?**

Preoperatif RT'ye KT eklenmesi etkisini araştıran iki randomize çalışma mevcuttur (8, 9) Fransız çalışmasında (Fédération Francophone de la Canérologie Digestive-FFCD-9203) rezektabl kT3-4 tümörler, tek başına 45 Gy'lik RT ile RT ile eşzamanlı 5-FU+lökovorin kollarına randomize edilmişlerdir (8). 4-6 hafta sonrasında cerrahi ardından 4 kür adjuvan KT uygulanmıştır. Medyan 69 aylık takip sonrasında GS, DFS (hastaliksız sağkalım) ve sfinkter koruyucu cerrahi açısından 2 grup arasında fark saptanmazken, patolojik tam yanıt (pTY) ve 5 yıllık lokal kontrol, KT eklenen kolda anlamlı olarak iyi bulunmuştur (8).

Benzer bir çalışma da "European Organization for Research and Treatment of Cancer" (EORTC) tarafından düzenlenmiştir (EORTC 22921) (9). Bu çalışma 2x2 faktöriyel dizaynda düzenlenmiş 4 kollu bir çalışmadır. RT dozları standart 45 Gy'dir. 5 yıllık sonuçları incelendiğinde sırasıyla RT ve KRT kollarındaki pTY oranları %5 vs. %14, lokal kontrol oranları %83'e karşılık %91 olacak şekilde kombine tedavi lehine bulunurken postoperatif komplikasyon

(%23'e karşılık %23), sfinkter korunma oranı (%51'e karşılık %53), genel sağkalım (%55'e karşılık %56) açısından fark saptanmamıştır. Akut toksisite KRT kolunda anlamlı daha yüksektir (Grade 3-4 toksisite için %7'ye karşılık %14). Bu çalışmada, RT ve KRT kollarına adjuvant KT eklenmesi ile sağkalım avantajı sağlanamamıştır (9).

### **Kısa dönem vs Uzun (standart) dönem RT**

Kısa ve uzun dönem radyoterapi modalitesini kıyaslayan üç randomize çalışma düzenlenmiştir. Polonya Çalışması, Avusturya-yeni zellanda çalışması ve halen sonuçlarını beklediğimiz "Berlin Cancer Society" çalışmalarıdır (10-12). Polonya çalışmasında (11) primer sonlanım noktası, uzun dönem RT'nin kısa dönem RT'ye kıyasla sfinkter korumada avantajlı olduğunu göstermek olmuştur. Rektal kanseri olan 316 olgu kısa dönem RT ve uzun dönem KRT kollarına randomize edilmişlerdir. RT'nin ardından her iki gruba da cerrahi (TME) uygulanmıştır. Sfinkter invazyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Downstaging uzun dönem KRT de daha fazla olmasına rağmen sfinkter koruma oranı benzer (%61'e karşılık %58,  $p=0,57$ ) olarak bulunmuştur. Genel sağkalım, DFS, lokal rekürrens oranları benzer bulunurken pozitif radial cerrahi marjın uzun dönem KRT kolunda anlamlı olarak daha az bulunmuştur (11).

Avustralya ve Yeni Zelanda'dan bildirilen diğer çalışmada kT3N0-2 evresindeki (%56'sı N0) 326 rektal kanserli olgu kısa dönem RT ve uzun dönem KRT kollarına randomize edilmişlerdir (12). 2001-2006

yılları arasında, kT3 rektum kanserli 326 olgu, kısa dönem RT (5x5 Gy) + cerrahi (1 hafta sonra)+ Adjuvan 6 kür FUFA (hastaların %85'i) veya uzun dönem KRT (50.4 Gy/1.8 Gy, eş zamanlı devamlı inf 5-FU) + adjuvan4 kür FUFA (hastaların %86'i) kollarına randomize edilmişlerdir. Çalışmanın primer sonlanım noktası ise uzun dönem RT ile lokal yinelemenin daha az olduğunu göstermek olmuştur. Ancak 3 yıllık lokal kontrol (%96'ya karşılık %92) ve 5 yıllık sağkalım (%74'e karşılık %70) açısından anlamlı fark saptanmamıştır (12).

Randomize kontrollü çalışmalar göstermekte ki; downstaging, patolojik tam yanıt oranları uzun dönem RT kollarında daha iyi olmasına rağmen APR oranında vesfinkter korumada fark bulunmamıştır. Bunun nedenleri arasında; yetersiz downstaging, cerrahın klinik kararı, operasyon tipinin başvuru anında belirlenmesi olabilir. Daha yüksek doz uygulanması, KT eklenmesi sebepleri ile akut toksisite uzun dönem RT'dedaha fazla iken geç toksisite, hayat kalitesi, postoperatif komplikasyon, mortalite açısından kısa & uzun dönem RT arasında farklılık bulunmamaktadır. Sonuç olarak her iki RT modalitesi de güvenli ve etkilidir. Ancak, distal yerleşimli, yüksek riskli T3, tüm T4 ve sfinkter korumada borderline tümörlerdeuzun dönem RT tercih edilmelidir.

### **Neoadjuvan Sonrası Tedavi Zamanlaması**

Uzun dönem RT sonrasında, ESMO kılavuzu 6-8 hafta sonra, NCCN kılavuzu 5-12 hafta sonra, kısa dönemi RT sonrasında ise 7-10 gün içinde cerrahinin uygulanmasını önermektedir. Cerrahi bekleme süresini artırarak maksimum

downstaging ve bu sayede sfinkter koruma oranlarını arttırmak mümkün olur mu? Bu konuda tek randomize çalışma R90-01 çalışmasıdır. Bu çalışma, orta-alt rectum yerleşimli kT2-3, N+ 201 hasta ile yapılmıştır. RT dozu 39 Gy/13 fraksiyondur. Hastalara RT'den 2 hafta veya 6-8 hafta sonra cerrahi uygulanmıştır. Çalışmanın sonucunda patolojik cevap oranları beklemeyle artmasına rağmen bu fayda sfinkter koruma oranlarına yansımamıştır. Bu çalışma, her ne kadar bu konudaki tek randomize çalışma olsa da bazal görüntülemenin yetersiz olması, sıradışı RT program ve halihazırda LAR uygulanması gereken orta-rektum yerleşimli tümörlerin çalışmaya katılması nedeniyle eleştirilmiştir. Çalışmanın cevap veremediği bir diğer soru da 8 haftadan uzun süre beklemenin sfinkter koruma oranlarına nasıl etki edeceğidir (13).

1593 hasta üzerinde yapılan Hollanda çalışmasında pTY oranlarının KRT sonrasında aşamalı olarak arttığı ve 10-11 hafta sonrasında ise maksimum seviyeye çıkarak platoya eriştiği gösterilmiştir (14). Benzer sonuçlar "Amerikan National Cancer" very tabanyla da gösterilmiştir (n=17255). Altı haftadan kısa süre ve 8 haftadan uzun süre beklenen hastalar kıyaslandığında pTY oranlarında istatistiksel fark olduğu gösterilmiştir. Patolojik tam yanıtta pik seviyenin yine 10-11. hafta olduğunu bildirmişlerdir (15).

Sonuç olarak, lokal ileri rektum kanserinde cerrahiye eklenen neoadjuvan RT ile LY oranları istatistiksel anlamlı olarak azalmaktadır. Aynı zamanda RT'ye KT eklenmesi ile patolojik tam yanıt ve lokal kontrol oranları artmaktadır. Cerrahinin geciktirilmesi konusunda isedaha fazla veriye ihtiyaç bulunmaktadır.

## Kaynaklar

1. Dahlberg M, Glimelius B, Pahlman L. Improved survival and reduction in local failure rates after preoperative radiotherapy: evidence for the generalizability of the results of Swedish Rectal Cancer Trial, *AnnSurg.* 1999;229(4):493-7.
2. Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, Cedermark B, Glimelius B, Gunnarsson U. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol.* 2005;23(24):5644-50.
3. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T et al Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med.* 2001;345(9):638-46.
4. Peeters KC, van de Velde CJ, Leer JW, Martijn H, Junggeburst JM, Kranenbarg EK, et al. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients--a Dutch colorectal cancer group study *J Clin Oncol.* 2005;23(25):6199-206.
5. Roh MS, Colangelo L, Wieand S. Response to preoperative multimodality therapy predicts survival in patients with carcinoma of the rectum. In: 40th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, New Orleans, LA, *J ClinOncol* 2004:246.
6. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al; German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative

- chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731-40.
7. Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ, Yothers G, Deutsch M, Allegra CJ, et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol* 2009;27:5124-30.
  8. 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;24:4620-5.
  9. Bosset JF, Collette L, Calais G. EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1114-23.
  10. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomized trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. *Radiother Oncol* 2004;72:15-24.
  11. Bujko K, Nowacki MP, Kepka L. Polish Colorectal Study Group. Postoperative complications in patients irradiated pre-operatively for rectal cancer: report of a randomized trial comparing short-term radiotherapy vs. chemoradiation. *Colorectal Dis* 2005;7:410-6.
  12. Ngan S, Fisher R, Goldstein D. A randomized trial comparing local recurrence (LR) rates between short course (SC) and long course (LC) preoperative radiotherapy (RT) for clinical T3 rectal cancer: An intergroup trial (TROG, AGITG, CSSANZ, RACS). In: 46th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology June 04-08, 2004, Chicago, IL, *J Clin Oncol* 2010:28.
  13. Lefevre JH, Rousseau A, Svrcek M, Parc Y, Simon T, Tiret E; French Research Group of Rectal Cancer Surgery (GRECCAR) A multicentric randomized controlled trial on the impact of lengthening the interval between neoadjuvant radiochemotherapy and surgery on complete pathological response in rectal cancer (GRECCAR-6 trial): rationale and design. *BMC Cancer*. 2013;13:417.
  14. Sloothaak DA, Geijsen DE, vanLeersum NJ, Punt CJ, Buskens CJ, Bemelman WA, et al. Optimal time interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer. *Br J Surg*. 2013;100(7):933-9.
  15. Probst CP, Becerra AZ, Aquina CT, Tejani MA, Wexner SD, Garcia-Aguilar J, et al. Extended Intervals after Neoadjuvant Therapy in Locally Advanced Rectal Cancer: The Key to Improved Tumor Response and Potential Organ Preservation. *J Am Coll Surg*. 2015;221(2):430-40.

