



Radyoterapi Uyguladığımız Rektum Adenokarsinomlu Hastalarımızın Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Treatment Results of the Patients Treated with Radiotherapy with Rectum Cancer

V. Işıl UĞUR¹, Taciser DEMİRKASIMOĞLU¹, Yeşim ELGİN¹, Bülent KÜÇÜKPLAKÇI¹, Aytül ÖZGEN¹, Cem MISIRLIOĞLU¹, Ergun SANRI¹, Pınar KARA¹, Nadi ÖZDAMAR¹

¹ SB Dr. Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, ANKARA

ÖZET

Ankara Onkoloji Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğine Ocak 2000 ile Aralık 2004 yılları arasında başvuran 280 rektum kanserli hastanın hastane dosyalarına ulaşılarak tedavi özellikleri retrospektif olarak tarandı, hastalarımızın sağkalım sonuçları ve prognozda etkili olabilecek faktörleri değerlendirildi. Bu dönem içerisinde radyoterapi ile tedavi edilen hasta veya yakınları ile irtibata geçilerek değerlendirmeleri yapıldı. Sağkalım analizleri son durumları ile ilgili bilgi alınabilen 175 hasta ile yapıldı.

Sağkalım analizi yapılan 175 rektum kanserli hastanın yaş dağılımı 24-87 arasında olup; medyan yaş 59 olarak bulundu. Tüm grupta 1, 2, 3 ve 4 yıllık sağkalımlar sırası ile %85, %70, %53, %37, medyan sağkalım 41 ay idi. Tümör yerleşim yeri prognostik faktör olarak incelendi. Bir ve 4 yıllık sağkalımlar sırası ile üst yerleşimli tümörlerde %85 ve %61, orta yerleşimli tümörlerde %80 ve %14, alt yerleşimli tümörlerde %97 ve %59 olarak bulundu. Gruplar arasındaki sağkalım farkları istatistiki olarak anlamlı idi ($p=0.03$). Nodal tutulum prognostik faktör olarak değerlendirildi. Bir ve 4 yıllık sağkalım oranları sırasıyla N0 hastalarda %90 ve %49, N1 hastalarda %90 ve %36, N2 hastalarda ise %75 ve %12 olarak tesbit edildi. Gruplar arası sağkalım farkları istatistiki olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.16$). Hastalarımızın 146'sı opere, 19'u inopere idi. Opere olan hastalarda 1 ve 4 yıllık sağkalımlar %86 ve %42 inopere olanlarda ise sırası ile %78 ve %15 idi. Gruplar arası sağkalım farkları istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p=0.01$). Yüz on dört hastaya radyoterapi ile eş zamanlı kemoterapi uygulanmıştı. Eş zamanlı kemoterapi uygulananlarda 1 ve 4 yıllık sağkalımlar sırası ile %89 ve %44 uygulanmayanlarda 1 yıllık %85, 3 yıllık %32 olarak bulundu, 4 yıl yaşayan hasta yoktu.

Anahtar Kelimeler: Rektum kanseri, radyoterapi.

SUMMARY

Two-hundred-eighty patients with rectum cancer treated in Radiation Oncology Department of Ankara Oncology Hospital between January 2000 – December 2004 reviewed retrospectively. Patients were analyzed for prognostic factors and survival. In this study we evaluated 175 patients that can be reached with rectal carcinoma.

Median age of the patients were 59. Overall 1, 2, 3, 4 years survival rates were 85%, 70%, 53 % and 37% respectively and median survival rate was 41 months. We found overall 1 and 4 years survival rates 85% and 61% for tumors located in upper part of the rectum, 80% and 14% for tumors located in middle part of the rectum and 97% and 59% for distal rectal tumors. Differences between groups were statistically significant ($p=0.03$). Lymph node metastases was evaluated as a prognostic factor. One and 4 year survival rates were 90% and 49% in patients with N0, 90% and 36% in patients with N1, 75% and 12% in patients with N2. Differences between nodal involvement groups were not statistically significant ($p=0.16$). One-hundred-forty-

six patients were operable, 19 patients were inoperable. One and 4 years survival results of operated patients were 86% and 42%. For inoperated patients 1 and 4 years survival rates were 78% and 15%. Differences between operated and inoperated patients were statistically significant ($p=0.01$). One and 4 years survival results of patients treated with concomitant chemoradiotherapy were 89% and 44%. One and 3 years survival results of patients treated with only radiotherapy were 85% and 32%. No patient was alive at 4 years.

Key Words: Rectum cancer, radiotherapy.

GİRİŞ

Rektum kanseri kadınlarda meme ve akciğer, erkeklerde ise prostate ve akciğer kanserinden sonra 3. sıklıkta görülen bir kanserdir (1). Rektum kanserinde standart tedavi şekli cerrahidir (4-6). Tek başına cerrahi ile sağkalım oranı iyi değildir. Standart cerrahi tedavilere göre daha agresif bir cerrahi yöntem olan total mezorektal eksizyon ile lokal kontrol artar ancak morbite de artar. Evre 2 ve 3 rektum kanserinde total mezorektal eksizyon ile %95 lokal kontrol ve %78 hastalüksüz sağkalım bildirilmiştir (15). Ancak pratikte tek başına cerrahiye uygun hasta sayısı azdır. Adjuvan tedaviye ihtiyaç vardır (2). T3, T4 ve N+ lezyonlar yüksek lokorejional nüks riski taşır ve preoperatif veya postoperatif radyoterapi uygulanması gerekir. Rektum kanserinde kemoterapi uzak metastaz riskini düşürür ve radyoterapinin lokorejional kontrol etkisini artırır. Eş zamanlı kemoradyoterapi uygulaması 1998 yılında bir çok merkezin katıldığı toplantıda standart tedavi olarak önerilmiştir (7-13). Kliniğimizde bu öneriyeye paralel olarak kemoradyoterapi yapılmaktadır.

Bu çalışmada; kliniğimize başvuran rektum kanserli hastaların prognozunda etkili olabilecek faktörlerin ve sağkalım özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

HASTALAR ve YÖNTEM

T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Onkoloji Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğine Ocak 2000 - Aralık 2004 yılları arasında başvuran 280 rektum kanserli hasta, hastane dosyalarına ulaşılarak retrospektif olarak değerlendirildi. Hasta ve/veya yakınları ile irtibata geçilerek izlemleri yapıldı. Sağkalım analizleri son durumları ile ilgili bilgi alınabilen 175 hasta ile yapıldı. Verilerin incelenmesi için SPSS 11.5 istatistik paket programı kullanıldı. Sağkalım analizleri Kaplan Meier testi ile yapıldı. Anlamlılık değerlendirmesinde Log rank testi kullanıldı.

Sağkalım analizi yapılan 175 rektum kanserli hastanın yaş dağılımı 24-87 arasında olup; medyan yaş 59 olarak bulundu. Hastalarımızın 98'i erkek, 77'si kadın idi. Hastalarımızın 146'sı opere, 19'u inopere,

kalan 10 hastanın dosyasında operasyona ait bilgi yoktu. Uygulanan operasyon cinsi 63 hastada abdominoperineal rezeksiyon, 73 hastada low anterior rezeksiyon, 7 hastada ise sadece kitle rezeksiyonu idi. Üç hastaya uygulanan operasyon şekli dosyadan anlaşılamadı. Yüz yedi hastaya radyoterapi öncesi çeşitli kür ve sayıda kemoterapi uygulanmıştı. Uygulanan kemoterapi şeması, 71 hastada 5 fluorourasil ile folinik asit idi. Radyoterapi uygulanan hastaların 146'sı postoperatif, 8'i preoperatif, 11'i palyatif amaçlı ışınlanmıştı. Radyoterapi hastalara; prone pozisyonda, lineer akseleratör ile iki yan ve bir arka alanla uygulandı. Postoperatif ışınlanan hastalara; 1.8-2 Gy/günlük dozla toplam 46-50 Gy uygulanmıştı. Preoperatif olarak uyguladığımız doz 1.8-2 Gy/gün, toplam 40 Gy idi. Küratif amaçlı tedavi ettiğimiz inopere olgulara 40-46 Gy sonrası tümöre yönelik boost yapılarak toplam 60-66 Gy uygulandı. Palyatif ışınlanan hastalara 3 Gy/gün ile toplam 30-36 Gy verildi. Dosyalardan 140 hastanın radyoterapi ile eş zamanlı kemoterapi bilgisine ulaşılabildi. Yüz on dört hastaya radyoterapi ile eş zamanlı kemoterapi uygulanmış, 26 hastaya uygulanmamıştı. Kemoterapi şeması olarak radyoterapinin ilk ve son 3-5 günü 300 mg/m² 5 fluorourasil ile 20 mg/m² folinik asit verilmişti.

SONUÇLAR

Sağkalım analizi yapılan 175 rektum kanserli hastanın yaş dağılımı 24-87 arasında olup; medyan yaş 59 olarak bulundu. Tüm grupta 1, 2, 3 ve 4 yıllık sağkalımlar sırası ile %85, %70, %53, %37, medyan sağkalım 41 ay idi. Hastalarımızın 98'i erkek, 77'si kadın idi. Erkek/kadın oranı 1.3/1 idi. Erkek hastalarda 1 ve 4 yıllık sağkalım %84 ve %35, kadın hastalarda ise 1 ve 4 yıllık sağkalım %85 ve %37 idi. Erkek ve kadın hastalar arasında istatistiki olarak anlamlı sağkalım farkı yoktu ($p=0.94$) (Tablo 1).

Vakaların histopatolojik açıdan değerlendirilmesi sonucu; 173 vakanın adeno karsinom, 1 vakanın epidermoid karsinom, 1 hastanın patolojik tanısı ise dosyasında malign olarak tesbit edildi. Tümörlerin 90'ında grade bilgisine ulaşılabildi. Bunların 38'i grade 1, 49'u grade 2, 3'ü grade 3 idi. Gradelere göre 1 ve 4 yıllık

sağkalımlar sırası ile grade 1 de %89 ve %47, grade 2 de ise %85 ve %54 olarak bulundu. Farklar istatistik olarak anlamlı bulunmadı ($p= 0.2$). Hastaların 70'inde tümör yerleşim yeri bilgisine ulaşıldı. Hastaların 20'sinde tümör rektumun üst kısmında, 26'sında ortasında, 24'ünde alt kısmında yerleşmişti. Tümör yerleşim yeri prognostik faktör olarak incelendi. Sağkalım değerlendirmesi yerleşim yeri belli olan 70 hasta ile yapıldı. Bir ve 4 yıllık sağkalımlar sırası ile üst yerleşimli tümörlerde %85 ve %61, orta yerleşimli tümörlerde %80 ve %14, alt yerleşimli tümörlerde %97 ve %59 olarak bulundu. Gruplar arasındaki sağkalım farkları istatistik olarak anlamlı bulundu ($p= 0.03$).

Evreleme TNM sistemine göre yapıldı. Hastaların evrelere göre dağılımı; Evre 1A; 4 hasta, Evre 2A; 51 hasta, Evre 2B; 19 hasta, Evre 3A; 4 hasta, Evre 3B 43, Evre 3C; 37, Evre 4 de ise 5 hasta olarak bulundu. On iki hastanın evreleme bilgisine ulaşılamadı. Patoloji raporlarına göre yapılan değerlendirmede, 70 hastada metastatik lenf nodu sayısı 0 (N0), 46 hastada 1-3 (N1), 40 hastada ise 4'den fazla (N2) olarak tesbit edildi. Ancak 19 hastanın lenf nodu tutulum bilgisine incelenen dosyalardan ulaşılamadı. Nodal tutulum prognostik faktör olarak değerlendirildi. Bir ve 4 yıllık sağkalım oranları sırasıyla N0 hastalarda %90 ve %49, N1 hastalarda %90 ve %36, N2 hastalarda ise %75 ve %12 olarak tesbit edildi. Gruplar arası sağkalım farkları istatistik olarak anlamlı değildi ($p= 0.16$). Hastalarımızın 146'sı opere, 19'u inopere idi. Opere olan hastalarda 1 ve 4 yıllık sağkalımlar %86 ve %42 inopere olanlarda ise sırası ile %78 ve %15 idi. Gruplar arası sağkalım farkları istatistik olarak anlamlı bulundu ($p= 0.01$). Ancak gruptaki inopere hastaların sayıları az ve evreleri ileri idi. Uygulanan operasyon cinsi 63 hastada abdominoperineal rezeksiyon, 73 hastada low anterior rezeksiyon, 7 hastada ise sadece kitle rezeksiyon idi. Bir ve 4 yıllık sağkalım sırası ile abdominoperineal rezeksiyon uygulananlarda %87 ve %44, low anterior rezeksiyon uygulananlarda %87 ve %34 olarak bulundu. Kitle rezeksiyonu uygulanan hasta sayısı 7 olduğu için sağkalım analizi yapılamadı. Farklar istatistik olarak anlamlı bulunmadı ($p= 0.6$). Radyoterapi için bölümümüze referen edilen hastalar değişik merkezlerden başvurduğu için 107 hastaya radyoterapi öncesi çeşitli kür ve sayıda kemoterapi uygulanmıştı. Uygulanan kemoterapi şeması, 71 hastada 5 fluorourasil ile folinik asit idi. Radyoterapi uygulanan hastaların 156'sı postoperatif, 8'i preoperatif, 11'i palyatif amaçlı ışınlanmıştı. Bu hastalarda 1 ve 4 yıllık sağkalımlar sırası ile postoperatif amaçlı ışınlananlar için %88 ve %40 idi.

Preoperatif ve palyatif amaçlı ışınlama yapılan hasta sayısı yeterli olmadığı için sağkalım analizi yapılamadı. Bölümümüzde tedavi edilen hastaların retrospektif olarak değerlendirilen dosyalarından 140 hastanın radyoterapi ile eş zamanlı kemoterapi aldığı bilgisine ulaşılabildi. Yüz on dört hastaya radyoterapi ile eş zamanlı kemoterapi uygulanmış, 26 hastaya uygulanmamıştı. Kemoterapi şeması olarak radyoterapinin ilk ve son 3-5 günü 300 mg/m² 5 fluorourasil ile 20 mg/m² folinik asit verilmişti. Eş zamanlı kemoterapi uygulananlarda 1 ve 4 yıllık sağkalımlar sırası ile %89 ve %44, uygulanmayanlarda 1 yıllık %85, 3 yıllık %32 olarak bulundu, 4 yıl yaşayan hasta yoktu.

Tedavi genellikle iyi tolere edildi. En çok saptanan yan etki 51 hastada grad 1-2 diyare idi. Yirmi beş hastada cilt reaksiyonu (grad 2-3), 19 hastada bulantıkusma, 19 hastada disüri, sistit bulguları, 5 hastada karın ağrısı, 2 hastada lökopeni, 1 hastada tenesmus, 1 hastada makatta ağrı yakınması saptandı.

TARTIŞMA

Rektum kanseri, üçüncü sıklıkta görülen kanser türüdür. Prognozda tümör yerleşim yeri önemlidir (14). Bizim serimizde, %29 üst, %37 orta, %34 alt yerleşim saptandı. Dört yıllık sağkalım, tümörü üst 1/3 yerleşimli hastalarda %61, orta 1/3 yerleşimli hastalarda %14, alt 1/3 yerleşimli olanlarda %59 olarak bulundu. Üst ve alt yerleşimli tümörlerin prognozunun daha iyi olduğu saptandı ($p= 0.03$). Ancak çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğu için ve hasta sayısı yeterli olmadığı için tümör yerleşim yerinin evre ile ilişkili olarak değerlendirilmediği göz önünde bulundurulmalıdır. Hastaların evrelere göre dağılımı homojen değildi. Bu nedenle evrelere göre sağkalım analizleri yapılamadı.

Evreleme TNM sistemine göre yapıldı. Hastalarımızın çoğunluğu Evre 2A ve Evre 3B'de olduğu için evrelere göre sağkalım açısından karşılaştırma yapılamamıştır. Nodal tutulum prognoz açısından önemlidir (14). Bizim serimizde 70 hasta N0, 46 hasta N1, 40 hasta N2 idi. Dört yıllık sağkalım N0 hastalarda %49, N1 hastalarda %36, N2 hastalarda %12 olarak bulundu ($p= 0.16$). Hastalarımızın çoğunluğu N0 olması prognozu olumlu ölçüde etkilemiştir. Rektum kanserinde standart tedavi şekli cerrahidir. Tek başına cerrahi ile sağkalım oranı iyi değildir. Adjuvan tedaviye ihtiyaç vardır (7-13). Kliniğimizde 146 hastaya postoperatif RT uygulanmıştır. Eş zamanlı kemoradyoterapi uygulaması 1998 yılında birçok merkezin katıldığı toplantıda standart tedavi olarak önerilmiştir (3). Kliniğimizde bu öneriyeye paralel

olarak kemoradyoterapi yapılmaktadır. Yüz yetmiş beş hastanın 114'üne radyoterapi ile eşzamanlı kemoterapi verilmiştir. Seksen iki hastaya, ilk 5 son 5 gün, 30 hastaya ilk 3 son 3 gün, 2 hastaya ise haftalık kemoterapi uygulanmıştır. Bir ve 4 yıllık sağkalım oranları %89 ve %44 olarak bulunmuştur (Tablo 1). İlk yıl kemoradyoterapi uygulanan ve uygulanmayan hastalar arasındaki sağkalım oranında belirgin farklılık olmamış ancak 4 yıllık sağkalım oranlarına bakıldığında bu farklılık belirgin olmuştur. Ancak bu sonuçlar değerlendirilirken, grubumuzda kemoradyoterapi almayan hastaların sayısının az olduğu ve genellikle genel durumu daha kötü olan hastalara kemoradyoterapi uygulanmadığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Tablo 1. Gruplara göre sağkalım.

	1 yıllık sağkalım %	4 yıllık sağkalım %	Anlamlılık
CİNSİYET			
Kadın	85	37	p= 0.94
Erkek	84	35	
GRADE			
G1	89	47	p= 0.2
G2	85	54	
YERLEŞİM YERİ			
Üst	85	61	p= 0.03
Orta	80	14	
Alt	97	59	
NODAL TUTULUM			
No	90	49	p= 0.16
N1	90	36	
N2	75	12	
OPERASYON			
Opere	86	42	p= 0.01
İnopere	78	15	
OPERASYON TİPİ			
APR	87	44	p= 0.6
LAR	87	34	
KRT uygulanmış	89	44	p= 0.18
KRT uygulanmamış	85	0	

KAYNAKLAR

1. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/results
2. Pasetto LM, Pucciarelli S, et al. Neoadjuvant treatment for locally advanced rectal carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004;52:61-71.
3. Tersigni R, Alessandrini L, et al. Postoperative chemoradiotherapy in rectal cancer. Late results of a pilot study. *Hepatogastroenterology* 2004;51:1679-85.
4. Kodner IJ. In: Zinner MJ, Schwartz SI, Ellis H (eds). *Rectal cancer in Maingots abdominal operations*. Stamford, CT: Appleton and Lange, 1997:1455-502.
5. Mohiuddin M, Marks G, Bannon J. High dose preoperative radiation and full thickness local excision: A new option for selected T3 distal rectal cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:845-49.
6. Williams NS, Dixon MF, Johnston D. Reappraisal of the 5 centimetre rule of distal excision for carcinoma of the rectum: A study of distal intramural spread and of patients survival. *Br J Surg* 1983;70:150-4.
7. De Gramont A, Bosset JF, Milan C, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly for advanced colorectal cancer: A French Intergroup Study. *J Clin Oncol* 1997;15:808-15.
8. Fisher B, Wolmark N, Rockette H, et al. Postoperative radiation therapy for rectal cancer: Results from NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:21-9.
9. Gastrointestinal Study Group. Prolongation of the disease free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Eng J Med* 1985; 312: 1465-72.
10. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Eng J Med* 1991;324:709-15.
11. Lokich JJ, Ahlgren JD, Gullo JJ, et al. A Prospective randomized comparison of continuous infusion fluorouracil with a conventional bolus schedule in metastatic colorectal carcinoma: A Mid-Atlantic Oncology Program Study. *J Clin Oncol* 1989;7:425-32.
12. Petrelli N, Douglass HO, Herrera I, et al. The modulation of the fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma: A prospective randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 1989;7:1419-26.
13. Piedbois P, Buyse M, Rustum Y, et al. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: Evidence in terms of response rate. *J Clin Oncol* 1992;10:896-903.
14. Perez C et al. *Principles and Practice of Radiation Oncology*, 1998;1607-29.
15. Macfarlane JK, Ryall RDH, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1993;341:457-60.