

Lokal İleri Rektum Kanseri Hastalarında Neoadjuvan Tedavi Öncesi Serum Karsinoembriyonik Antijen Düzeylerinin Neoadjuvan Tedaviye Yanıtı Öngörülebilirliği

PREDICTIVE EFFECT OF PRE-NEOAJUVANT THERAPY SERUM CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN LEVELS ON RESPONSE TO NEOAJUVANT THERAPY IN LOCALLY ADVANCED RECTAL CANCER PATIENTS

Tolga ÖNDER¹, A. Emre CANDA², Cihan HEYBELİ³, Hülya ELLİDOKUZ⁴, Cem TERZİ², Mehmet FÜZÜN²

¹Kars Sarıkamış Devlet Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

³Kars Sarıkamış Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

⁴Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü

ÖZ

Amaç: Çalışmamızda lokal ileri evre rektum kanseri tanısı alan hastalarda, neoadjuvan tedavi öncesi serum Karsinoembriyonik Antijen (CEA) düzeyleri ile neoadjuvan tedaviye yanıt ölçütleri arasındaki birlikteliği değerlendirmeyi amaçladık.

Gereçler ve Yöntem: 1993-2009 yılları arasında lokal ileri rektum kanseri tanısı alıp takipleri Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan 138 hasta incelendi. Tüm hastalara toplam 45-50 Gy dozunda (20-25 günde) preoperatif radyoterapi uygulandı ve eş zamanlı 5-Fluorouracil (225mg/m²/gün, haftanın 5 günü) kemoterapisi verildi. Neoadjuvan tedavi sonrası 6-8 hafta içerisinde hastalar total mezorektal eksizyon tekniği ile opere edildi. Neoadjuvan tedavi öncesi hastalardan çalışılan serum CEA düzeyleri, neoadjuvan tedaviye yanıt ölçütleri ile birlikte değerlendirildi.

Bulgular: Ortalama izlem süresi 42 ay olan hastaların ortalama yaşının 58 ± 13 ve 89 (%64,5)'unun erkek olduğu belirlendi. Preoperatif evrelerine bakıldığında, 24'ü evre II (%17,4), 114'ü evre III (%82,6) olarak bulundu. 83 (%60,1) hastaya sfinkter Koruyucu Cerrahi (SKC) yapılırken diğer hastalara Abdominoperineal Rezeksiyon (APR) uygulandı. Postoperatif 8 (%5,8) hastada patolojik tam yanıt saptandı. Hastaların 86'sında (%62,3) neoadjuvan tedavi sonrası evre gerilemesi saptandı. Ortalama CEA değeri 11,1 ± 23,6 ng/ml (dağılım; 0,32-202ng/ml) idi. 74 hastanın (%53,6) CEA düzeyi ≤5 ng/ml olarak kaydedildi. İzlemde 19 hastada lokorejyonel nüks saptandı. Neoadjuvan tedavi öncesi CEA düzeyi 3,5 ng/mL altında olan hastalarda lokorejyonel nüks sıklığı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü. Neoadjuvan tedaviye yanıtılarda genel sağ kalım 127±13 ay ($p<0,001$), hastalısız sağ kalım 99,9 ± 11,2 ay ($p<0,001$) olarak hesaplandı.

Tartışma ve sonuç: Tedavi öncesi ≤3,5 ng/ml CEA değeri neoadjuvan tedaviye yanıt konusunda fikir verebilir.

Anahtar sözcükler: karsinoembriyonik antijen, kolorektal kanser, neoadjuvan tedavi

Cihan HEYBELİ
Sarıkamış Devlet Hastanesi
İç Hastalıkları Bölüm
KARS

ABSTRACT

Introduction: We aimed to analyse the association of pre-neoadjuvant serum carcinoembryonic antigen (CEA) levels with neoadjuvant therapy response criteria in patients with locally advanced rectum cancer.

Methods: 138 patients diagnosed as rectum cancer with locally advanced disease between 1993-2009 in our institution were enrolled. Preoperative radiotherapy was performed in a total dose of 45-50 Gy divided to 20-25 days to all patients with concomitant 5-Fluorouracil (5-FU) 225 mg/m²/day. Patients were operated with total mesorectal excision within 6-8 weeks following neoadjuvant therapy. Pre-neoadjuvant serum CEA levels was evaluated with neoadjuvant therapy response criteria.

Results: Of patients, mean follow-up was 42 months, mean age was 58±13 and 89 were male (%64.5). Based on preoperative stage, 24 were stage II (%17.4) and 114 were stage III (%82.6). Sphincter sparing surgery was performed in 83 of patients (%60.1), abdominoperineal resection was done for remaining. Postoperative pathological complete remission was succeed in 8 patients (%5.8). In 86 patients (%62.3) downstaging was observed after neoadjuvant therapy. Mean CEA levels was 11.1 ± 23.6 ng/ml (min: 0.32, max: 202ng/ml). CEA levels was ≤5 ng/ml in 74 patients (%53.6). 19 patients were found to have locoregional relaps in follow-up. In patients with ≤3.5 ng/mL of pre-neoadjuvant CEA levels locoregional relaps was rarer and this was statistically significant. General survival was 127 ± 13 months and disease-free survival was 99.9 ± 11 months in neoadjuvant therapy responders (*p*<0.001).

Discussion and Conclusion: Serum CEA levels of ≤3.5 ng/ml may predict better response to neoadjuvant treatment.

Key words: carcinoembryonic antigen, colorectal cancer, neoadjuvant therapy

AMAÇ

Kadınlarda ve erkeklerde en sık görülen üçüncü kanser kolorektal kanserdir. Son 20 yılda tarama programlarına bağlı olarak insidansı azalmakla birlikte her iki cinsiyette halen ölüme yol açan üçüncü sıklıktaki kanserdir. Hastalığın evresine göre sağkalım oranı değişmekle beraber 5 ve 10 yıllık genel sağkalım oranı sırasıyla %65 ve %58'dir (1). Primer tedavi şekli cerrahidir. Total Mezorektal Eksizyon (TME)'unda cerrahi prosedüre katılması ile lokal hastalığın kontrolü açısından büyük gelişme sağlansa da lokal rekürrens oranları %10-30 gibi yüksek oranda seyretmektedir (2,3).

2001 yılında yapılan Kapiteijn ve arkadaşlarının çok merkezli çalışmasında total mezorektal eksizyon öncesi verilen radyoterapinin rektal kanserli hastalarda lokal nüksü azalttığı gösterilmiştir (4). Sauer ve arkadaşlarının 2004 yılında yayınladığı çalışmada ise preoperatif eş zamanlı kemoradyoterapi alan hastalarda lokal nüksün belirgin şekilde daha düşük olduğu gösterilmiş olsa da 5 yıllık izlemde sağkalım açısından belirgin bir farklılık gösterilememiştir (5). Lokal ileri rektal kanserlerde neoadjuvant eş zamanlı kemoradyoterapinin belirgin faydasına rağmen hastaların %40 kadarında tedaviye yanıt cerrahi müdahalenin gecikmesi ve toksisite riskleri

nedeniyle kötüdür (6). Yine de lokal ileri rektal kanserlerde preoperatif eş zamanlı kemoradyoterapi ile lokal nüks oranında azalma ve hastalığın evresinde gerileme olasılığı artmaktadır ve bu tedavi artık bir standart haline gelmiştir (7). Preoperatif eş zamanlı kemoradyoterapi uygulansa da lokal nüks ve uzak metastaz oranı %20 dolaylarındadır (8).

Neoadjuvan tedavi sonrası rektum karsinomlu hastalarda %30'lara varan Patolojik Tam Yanıt (ypTY) alındığı bilinmekle birlikte, hastaların bir kısmında sınırlı bir yanıt görülmekte ve bazılarında ise KRT'ye direnç bulunmaktadır (9). Uygulanacak KRT protokolünden önce hastaların tedaviye olacak yanıtlarının öngörülmesi büyük avantajlar sağlayabilir. Bu yanıtı öngörebileceği düşünülen klinik ve histopatolojik değişkenler çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiştir (10-12). CEA özellikle kolorektal malignitelerde güvenilirliğinin fazla olması ve maliyetinin düşük olması nedeni ile geniş bir kullanım alanı bulmuştur (13).

Lokal ileri evre rektal kanserlerde preoperatif CEA düzeylerinin neoadjuvan eş zamanlı kemoradyoterapiye cevabı ve patolojik yanıtı ön görmedeki etkisi çok sayıda çalışmada incelenmiştir (14,15). Bu çalışmalarda gruplar

karşılaştırılırken farklı CEA düzeyleri eşik olarak belirlenmiştir. Das ve arkadaşları ile Moreno Garcia ve arkadaşlarının yaptıkları iki ayrı çalışmada CEA sınır değeri 2.5 ng/mL olarak alınmıştır (16,17). Bu çalışmalarda da tedavi öncesi CEA düzeyinin belirlenen eşik değer üzerinde olması durumunda daha düşük oranda patolojik tam yanıt sağlandığı belirtilmiştir. Yine de bu çalışmalarda tedavi öncesi CEA düzeylerinin kemoradyoterapiye yanıtı öngöremediği saptanmıştır. Diğer bir yandan Park ve arkadaşlarının çalışmasında CEA düzeyi 5 ng/mL üzerinde olan hastaların preoperatif eş zamanlı kemoradyoterapiye daha düşük oranda yanıt verdiği görülmüştür (18). Benzer sonuçların elde edildiği başka bir çalışmada CEA düzeylerinin bu öngördürücü etkisinin sigara içen bireylerde önemini yitirebileceği saptanmıştır (19). Yang ve arkadaşlarının çalışmasında CEA eşik değeri 6 ng/mL olarak alınmış, bu çalışmada kemoradyoterapi sonrası CEA düzeyi normale gelen hastalar ile CEA düzeyi tedavi öncesi zaten düşük olan hastalar arasında patolojik tam yanıt arasında farklılık saptanmamıştır (20). Kemoradyoterapi sonrası CEA düzeyinin normal düzeylere düşmesi özellikle tedavi öncesi CEA düzeyi yüksek olanlarda patolojik tam yanıtı öngörmüştür. 333 hastanın değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (21). 2015 yılında yapılan başka bir çalışmada neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası CEA düzeyinin düşük olmasının patolojik tam yanıt için bağımsız bir faktör olduğu, neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası CEA düzeyinin normal düzeylere gelmesinin de patolojik tam yanıtın güçlü bir öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir (22). Huang ve arkadaşlarının 5 yıllık hastaliksiz sağ kalımı değerlendirdiği çalışmada da tedavi sonrası CEA düzeyinin tedavi öncesine göre %50'den daha az düştüğü grupta hastaliksiz sağkalımın belirgin oranda azaldığı gösterilmiştir (23).

Bizler de lokal ileri evre rektum kansinomu tanısı alıp neoadjuvan KRT almasına karar verilen hasta grubumuzda, neoadjuvan tedavi öncesi belirlenen serum CEA düzeyleri ile neoadjuvan tedaviye yanıt ölçütleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Dokuz Eylül Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda 1993 ve 2009 yılları arasında lokal ileri (T3-T4 ya da N+) rektum kansinomu tanısı alan hastalar retrospektif olarak tarandı. Tedavi planlaması hastaların fizik muayeneleri, laboratuvar bulguları, endoskopik işlem raporları ve radyolojik tetkikleri (BT ve MRG) değerlendirilerek yapıldı.

Neoadjuvan Kemoradyoterapi. Tüm hastalara eş zamanlı KRT protokolü doğrultusunda radyoterapi (RT) ile beraber santral damar yolundan 5-FU 225mg/m²/gün (haftada 5 gün) sürekli infüzyon şeklinde uygulandı. Hastalar haftalık olarak fizik bakı, Karnofsky performans skalası ve biyokimyasal ölçümlerle değerlendirildi. Ameliyat öncesi RT yüksek enerjili (6-23MV) X ışınları ile dört alan foton tekniği kullanılarak toplam 45-50 Gy doz, 1.8-2.0 Gy'lik fraksiyonlar halinde, 20-25 günde uygulandı.

Cerrahi Teknik. Hastalarda cerrahi zamanlaması neoadjuvan tedavisi sonrası 6- 8 hafta arasındaydı. Bütün hastalara TME tekniği ile radikal rezeksiyon uygulandı. Cerrahi sırasında, tümörden en az 2 cm distale inilemediği durumlarda negatif cerrahi sınırı sağlayabilmek için Abdominoperineal Rezeksiyon (APR) uygulandı. Negatif cerrahi sınırının güvenle sağlandığı durumlarda sfinkter koruyucu cerrahi (SKC; aşağı anterior rezeksiyon, çok aşağı anterior rezeksiyon, koloanal anastomoz) uygulandı. Anastomozu bulunan hastalara koruyucu ileostomi açıldı.

Neoadjuvan Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi. Neoadjuvan tedaviye yanıtın değerlendirilmesi hastaların klinik ve patolojik evrelerinin karşılaştırılması ile yapıldı. Patoloji spesmeninde tümör hücresine rastlanmaması-pT0N0- ypTY, T veya N evresinde gerileme görülmesi kısmi yanıt (KY), T'de gerileme TG, N'de gerileme NG, herhangi bir gerilemenin saptanmaması halinde "yanıt yok" olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz. Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri için SPSS (Statistical Package for Social Sciences, Inc., Chicago, IL, ABD) for Windows 15.0 programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların yanına niteliksel

verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi, student-t testi ve Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Sonuçlar %95 güven aralığında, istatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

138 hastanın 49'unun (%35,5) kadın olduğu saptandı. Hastaların ortalama yaşı 58 ± 13 (dağılım, 21 - 87) olarak belirlendi. Tümör yerleşimi 92 hastada (%66,7) alt rektum, 31 hastada (%22,5) orta rektum, 15 hastada (%10,8) üst rektum idi. Çalışma dahilindeki hastaların tümörlerinin histolojik dağılımına bakıldığında, 117 hastada (%84,8) adenokarsinom saptanırken, 21 hastanın (%15,2) patolojisi müsinöz, taşlı yüzük hücreli ya da medüller karsinom olduğu görüldü. Hastaların preoperatif evre dağılımlarına bakıldığında 24 (%17,4) hasta evre II, 114 (%82,6) hasta evre III olarak değerlendirildi.

SKC hastaların 83 tanesine (%60,1) uygulanırken 55 (%39,9) hastaya APR yapıldı.

Neoadjuvan Tedaviye Yanıt. Neoadjuvan tedaviye yanıt incelendiğinde, 8 hastada (%5,8) ypTY, 106 hastada (%76,8) KY saptanırken 24 hastada (%17,4) neoadjuvan tedaviye yanıt saptanmadı. Neoadjuvan tedavi öncesi 114 olan evre III hastaların sayısı, neoadjuvan KRT ve cerrahi sonrası 41 olarak belirlendi. Hastaların neoadjuvan tedavi öncesi CEA değerleri, ortalama $11,1 \pm 23,6$ ng/ml (dağılım; 0,32-202 ng/ml) olarak ölçüldü. CEA değerleri üst sınır 5 ng/ml olarak alındığında yapılan sınıflamaya göre: 74 hastanın (%53,6) CEA düzeyi ≤ 5 ng/ml iken, 64 hastanın (%46,4) CEA düzeyi > 5 ng/ml olarak saptandı. CEA düzeyleri ile T ve N evresindeki gerileme incelendiğinde, $CEA \leq 5$ ng/ml olan hastalarda T evresindeki gerilemenin anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü (Tablo I).

Benzer şekilde neoadjuvan KRT sonrası evre gerilemesinin $CEA \leq 5$ ng/ml olan grupta daha fazla olduğu görüldü (Tablo II).

Tablo I. CEA ve T evresindeki gerileme arasındaki ilişki

CEA ^a	T Evresinde Gerileme		Toplam n(%)
	Yok n(%)	Var n(%)	
≤ 5	26 (35,1)	48 (64,9)	74 (100)
> 5	38 (59,3)	26 (40,7)	64 (100)
Toplam	64 (100)	74 (100)	138 (100)

*Serum CEA düzeyi düşük olan grupta T evresinde gerileme anlamlı düzeyde daha belirgindir ($p=0,004$).

Tablo II. CEA ve evre gerilemesi arasındaki ilişki

CEA ^b	Evre Gerilemesi		Toplam n(%)
	Yok n(%)	Var n(%)	
≤ 5	19 (25,6)	55 (74,4)	74 (100,0)
> 5	33 (51,6)	31 (48,4)	64 (100,0)
Toplam	52 (100,0)	86 (100,0)	138 (100,0)

*Serum CEA düzeyi düşük olan grupta evre gerilemesi anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır ($p=0,002$).

Seride ortalama izlem süresinin $42,6 \pm 34,2$ ay (dağılım; 1-203 ay) olduğu belirlendi. İzlemde 19 hastada lokorejyonel nüks saptanmıştır. CEA eşik değeri 3,5 ng/mL olarak değerlendirildiğinde CEA düzeyi 3,5 ng/mL altında olan hastalarda anlamlı şekilde daha az oranda lokorejyonel nüks görülürken ($p=0,03$), 5 ng/mL eşik değeri alındığında bu istatistiksel anlamlılık kaybolmuştur ($p=0,125$).

Tedaviye yanıt ve genel sağkalım değerlendirildiğinde tedaviye yanıt verenlerde genel sağkalım $127,5 \pm 13,3$ ay; yanıt vermeyenlerde ise $50,3 \pm 8,7$ ay olarak hesaplandı (Şekil a). Tedaviye yanıt verenlerde hastalıksız sağkalım $99,9 \pm 11,2$ ay; yanıt vermeyenlerde ise $40,5 \pm 8,9$ ay olarak bulunmuştur (Şekil b).

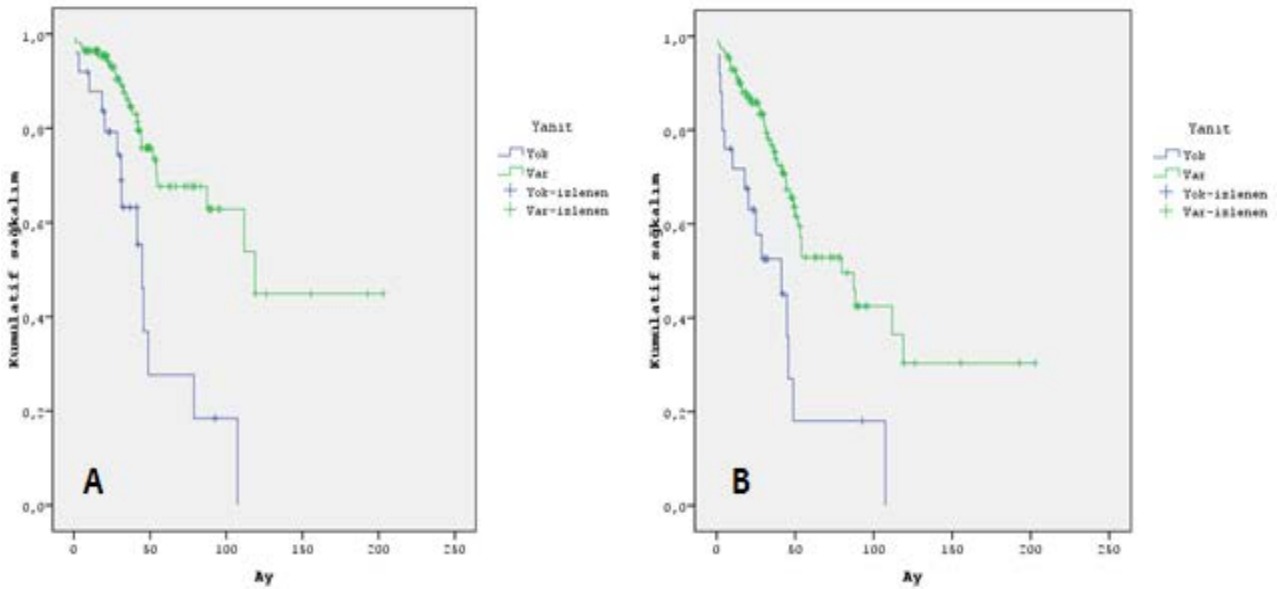
Uzak metastaz açısından incelendiğinde ise hastaların 31 (%22,5)'inde metastaz (Karaciğer, akciğer, kemik, beyin) gelişmiştir. Peroperatuvar (30 gün) mortalite oranı %0,72 (1 hasta; postoperatif 6. günde MI ile)'dir. İzlem süresinde 100 (%72,5) hasta sağ iken, 38 (%27,5) hasta ölmüştür.

Olguların ortalama yaşam süreleri $109,9 \pm 11,6$ ay olmakla birlikte, seride 1 yıllık tahmini sağkalım %94,9, 3 yıllık tahmini sağkalım %80,4 ve 5 yıllık tahmini sağkalım %60,4 olarak saptanmıştır.

TARTIŞMA

Neoadjuvan tedavi öncesi bakılan serum CEA düzeylerinin tedavi sonrası evre gerilemesi ve patolojik tam yanıt konusunda fikir verebileceği çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmaları destekler şekilde çalışmamızda da tedavi öncesi CEA düzeyi ≤ 5 ng/ml olan hastalarda T evresinde gerilemenin anlamlı olarak daha fazla olduğu saptandı. N evresindeki gerileme de $CEA \leq 5$ ng/ml olan grupta daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,06$). Neoadjuvan tedavi öncesi CEA düzeyi 3,5 ng/mL altında olan hastalarda izlemde daha düşük oranda lokorejyonel nüks saptandı. Çalışmamızda 8 (%5,8) hastada patolojik tam yanıt saptanmıştır ve literatürle uyumludur.

Şekil a. Tedaviye yanıt verenlerde genel sağkalım süresi daha yüksek saptanmıştır ($p \leq 0,001$)
b. Tedaviye yanıt verenlerde hastalıksız sağkalım süresi daha yüksek olarak bulunmuştur ($p < 0,001$)



Çalışmada yaşlılık sınırı olarak Dünya Sağlık Örgütü'nün yaşlılık sınırı olan 65 yaş alındığında yaş grupları ile KRT yanıtı arasında, T evre gerilemesi ve N evre gerilemesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak yaş sınırı 50 olarak değerlendirildiğinde KRT'ye olan yanıtın 50 yaşın üzerindeki hastalarda daha fazla olduğu görüldü ve bu sonuç istatistiksel açıdan sınırdan anlamlı şekilde yorumlanabilir ($p=0,054$). Moral ve ark. çalışmasında yaş sınırı 60 olarak belirlendiğinde 60 yaş altı hastalarda KRT yanıtının 60 yaş üzeri hastalara göre daha zayıf olduğu bildirilmiştir (25,26).

Erkek vaka sayısı kadın vaka sayısına oranla daha fazla tespit edilmiştir (E:K=2.2:1) ve literatür ile uyumludur (2,3). Yine literatüre benzer şekilde yaş ve cinsiyet ile lokal nüks ve ortalama sağkalım arasında anlamlı ilişki izlenmemiştir. Sauer ve ark. preoperatif KRT'nin SKC şansını arttırdığını bildirmişlerdir (5). Buşko ve ark. yaptığı sistematik bir derlemede neoadjuvan KRT sonrası tümör küçülmesi ya da tam yanıtın SKC oranında istatistiksel olarak anlamlı bir artış sağlamadığı gösterilmiştir (24). Çalışmamızda benzer şekilde KRT'ye yanıt ile SKC arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Tümörün T evresi ve N evresindeki gerilemenin SKC yapılabilirliğini arttırdığına ait bir bulguya rastlanamamıştır. Sonuçlarımıza göre tümörün yerleşim yeri ile yapılan ameliyat arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir ($p<0,001$). SKC anlamlı olarak orta ve üst rektum yerleşimli tümörü olan hastalarda daha fazla uygulanmıştır. Bu bulgular ışığında SKC yapılabilirliği ile ilgili en önemli etmenlerin cerrahın tercihi, cerrahi teknik ve tümörün yerleşim yeri olduğunu düşünüyoruz. Neoadjuvan tedavi sonrası tümör boyutunda küçülme olsa dahi tümörün distal sınırında bir değişme olmayabilir ve distal sağlam cerrahi sınır sağlamak amacı ile KRT yanıtı iyi olsa bile hastalara APR yapılması tercih edilebilir.

Çalışmadaki olguların 117'si (%84,8) adenokarsinom idi. Hastaların histolojik tümör dağılımları literatür ile uyumlu idi. Histolojik tür ile lokorejyonel nüks, uzak metastaz ve sağkalım arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Literatürde neoadjuvan tedavinin özellikle distal

yerleşimli tümörlerde rezektabiliteyi ve tümörün lokal kontrolünü arttırdığı ve sağkalımı da uzattığına dair birçok yayın vardır. Çalışmamızda kemoradyoterapi sonrası tam ya da kısmi yanıtı olan hastalarda lokorejyonel nüks, yanıtı olmayan hastalara göre daha az saptandı (sırasıyla %5,4, %20,8; $p=0,025$). Uzak metastaz açısından bu iki grup arasında anlamlı bir farka rastlanmadı ($p=0,052$). KRT'ye yanıtı olan 114 hastanın 86 (%76,1)'inde evre gerilemesi saptandı ($p<0,001$). Tedaviye yanıt verenlerde ortalama sağkalım yanıt vermeyenlere göre daha iyiydi (sırası ile; $99,9 \pm 11,2$ ay; $40,5 \pm 8,9$ ay; $p<0,001$).

Çalışmamızın zayıf yönleri retrospektif olması, tedavi sonrası CEA düzeylerine ulaşamadığından CEA düzeylerindeki düşüşün prognoza etkisinin gösterilememiş olmasıdır. Ayrıca hastalardan sigara anamnezinin alınmamış olması da CEA düzeyleri konusunda güvenilirliği azaltabilir. Diğer bir yandan hastaların daha uzun bir izlem süresi ile birlikte değerlendirilmesi genel sağkalım konusunda daha güvenilir bilgiler sunacaktır.

SONUÇ

Neoadjuvan KRT tedavisinin lokal ileri her hastaya uygulanmasıyla bazı hastalarda aşırı tedaviye yol açılması konusunun hala tartışıldığı günümüzde, aynı klinikopatolojik özelliklere sahip hasta gruplarında bile neoadjuvan tedavi'ye farklı düzeyde yanıtların alınması yanıtı öngörmeye ve yanıtı değerlendirmede farklı belirteçlere ihtiyaç olduğunun göstergesidir.

Çalışmamızda lokal ileri rektum kanseri hastalarında neoadjuvan tedavinin tümör evre gerilemesine katkıda bulunduğunu saptadık. Tedavi öncesi CEA değerlerinin (5ng/ml sınırı ile) tümörün T evresindeki gerilemeyi ve evre gerilemesini öngörmeye kullanılabileceğini bu konuda yapılan diğer çalışmaları destekler şekilde gösterdik. Çalışmamızdaki bulgular ışığında SKC yapılmasında en önemli faktörün tümörün yerleşim yeri olduğu görülmektedir.

Yaş faktörünün dikkate alındığı çalışma dizaynları oluşturulursa yaş faktörünün etkisi daha net olarak belirlenebilir.

Sonuç olarak preoperatif $\leq 3,5$ ng/ml CEA değeri neoadjuvan tedaviye ile evre gerilemesinin daha yüksek olasılıkla elde edilebileceği ve lokorejyonel nüks sıklığında azalma sağlanabileceği konusunda fikir verebilir.

KAYNAKLAR

1. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@editorial/documents/document/acspc-044552.pdf> (ulaşım tarihi: 20 Haziran 2015).
2. Redston M. Epithelial Neoplasms of the Large Intestine. In Odze RD, Goldblum JR, Crawford JM (Eds): Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas. Churchill Livingstone, Pennsylvania; 2003: 441-472.
3. Iacobuzio -Donahue CA. Epithelial Neoplasms of the Colorectum. In Iacobuzio-Donahue CA, Montgomery EA (Eds): Gastrointestinal and Liver Pathology. Churchill Livingstone, Pennsylvania; 2005;367-394.
4. Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, et al. for the Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative Radiotherapy Combined with Total Mesorectal Excision for Resectable Rectal Cancer. *N Engl J Med* 2001; 345:638-646.
5. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. "Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer" *The New England Journal of Medicine*, 2004;351:1731-1740.
6. Rödel C, Martus P, Papadopoulos T, et al. "Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer," *Journal of Clinical Oncology*, 2005;23:8688-8696.
7. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Rectal Cancer, Version 3;2012.
8. Guillem JG, Chessin DB, Cohen AM, et al. "Long-term oncologic outcome following preoperative combined modality therapy and total mesorectal excision of locally advanced rectal cancer," *Annals of Surgery*, 2005;241: 829-838.
9. Ji Won Park, Seok-Byung Lim, Dae Yong Kim, et al. CEA as a predictor of pathologic response and a prognostic factor in locally advanced rectal cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy and surgery. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2009;74:810-817.
10. Terzi C, Canda AE, Sagol O, et al. Survivin, p53 and Ki-67 as predictors of histopathologic response in locally advanced rectal cancer treated preoperative chemoradiotherapy. *Int J Colorectal Dis* 2008;23:37-45.
11. Kuremsky JG, Tepper JE, McLeod HL. Biomarkers for response to neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:673-688.
12. Rodel C, Martus H, Papadopoulos T, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8688-8696.
13. Locker GY, Hamilton S, Harris J, et al. ASCO2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5313-5327.
14. Yeo SG, Kim DY, Chang HJ, et al. Reappraisal of pretreatment carcinoembryonic antigen in patients with rectal cancer receiving preoperative chemoradiotherapy. *Tumori*. 2013;99:93-99.
15. Park JW, Lim SB, Kim DY, et al. Carcinoembryonic antigen as a predictor of pathologic response and a prognostic factor in locally advanced rectal cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy and surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:810-817.
16. Das P, Skibber JM, Rodrigues-Bigas MA, et al. "Predictors of tumor response and downstaging in patients who receive preoperative chemoradiation for rectal cancer," *Cancer*, 2007;1:1750-1755.
17. Moreno García V, Cejas P. Blanco Codesido M. et al. "Prognostic value of carcinoembryonic antigen level in rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy," *International Journal of Colorectal Disease*, 2009;24:741-748.
18. Park YA, Sohn SK, Seong J, et al. "Serum CEA as a predictor for the response to preoperative chemoradiation in rectal cancer," *Journal of Surgical Oncology*, 2006; 93:145-150.
19. Wallin U, Rothenberger D, Lowry A, Luepker R, Mellgren A. CEA - a predictor for pathologic complete response after neoadjuvant therapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2013;56:859-868.
20. Yang KL, Yang SH, Liang WY, et al. Carcinoembryonic antigen (CEA) level, CEA ratio, and treatment outcome

- of rectal cancer patients receiving pre-operative chemoradiation and surgery. *Radiat Oncol* 2013;1:8:43.
21. Kim CW, Yu CS, Yang SS, et al. Clinical significance of pre- to post chemoradiotherapy s-CEA reduction ratio in rectal cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy and curative resection. *Ann Surg Oncol* 2011;18:3271-3277.
 22. Kleiman A, Al-Khamis A, Farsi A, et al. Normalization of CEA Levels Post-Neoadjuvant Therapy is a Strong Predictor of Pathologic Complete Response in Rectal Cancer. *J Gastrointest Surg* 2015;19:1106-1112.
 23. Huang CS, Lin JK, Wang LW, et al. Assessment of the value of carcinoembryonic antigen reduction ratio as a prognosis factor in rectal cancer. *Am J Surg* 2014;208:99-105.
 24. Bujko K, Kepka L, Michalski W, Nowacki MP. Does rectal cancer shrinkage induced by preoperative radiochemotherapy increase the likelihood of anterior resection? A systematic review of randomised trials. *Radioth Oncol* 2006;80:4-12.
 25. Moral M, M Jesus Fdez-Acenero, Rosa Cubares, Angel Suarez. Factors influencing histological response after neoadjuvant chemoradiation therapy for rectal carcinoma. *Pathology-Research and practice*. 2009;205:695-699.