

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**LOKAL İLERİ REKTUM KANSERİNDE NEOADJUVAN  
KEMORADYOTERAPİYE YANIT: PAMUKKALE  
ÜNİVERSİTESİ DENEYİMİ**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. GÜLNUR KAYNAR ÜNAL**

**DANIŞMAN  
PROF.DR. UĞUR SUNGURTEKİN**

**DENİZLİ - 2012**

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**LOKAL İLERİ REKTUM KANSERİNDE NEOADJUVAN  
KEMORADYOTERAPİYE YANIT: PAMUKKALE  
ÜNİVERSİTESİ DENEYİMİ**

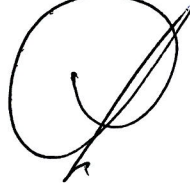
**UZMANLIK TEZİ  
DR. GÜLNUR KAYNAR ÜNAL**

**DANIŞMAN  
PROF.DR. UĞUR SUNGURTEKİN**

**DENİZLİ - 2012**

Prof.Dr.Uğur Sungurtekin danışmanlığında Dr. Gülnur Kaynar Ünal tarafından yapılan “Lokal İleri Rektum Kanserinde Neoadjuvan Kemoradyoterapiye Yanıt: Pamukkale Üniversitesi Deneyimi” başlıklı tez çalışması 20/03/2012 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Genel Cerrahi Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Prof.Dr.Akın ÖZDEN



ÜYE Prof.Dr.Uğur SUNGURTEKİN



ÜYE Prof.Dr.Koray TEKİN



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.  
27.03/2012.



Prof. Dr. Mustafa KILIÇ  
Pamukkale Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Dekanı

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bana emeği geçen, bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum Genel Cerrahi ABD Başkanı Prof.Dr.Akın Özden başta olmak üzere tüm değerli hocalarıma,

Tezimin her aşamasında desteğini aldığım, bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum, gerek cerrahi sanatını öğrenmemde, gerekse bilimsel açıdan yetişmemde çok değerli katkıları olan ve birlikte çalışmaktan onur duyduğum tez danışmanım değerli hocam Prof.Dr.Uğur Sungurtekin'e,

Tezim süresince yakın ilgi ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım Onkoloji Bilim Dalı Başkanı Doç.Dr.Arzu Yaren ve Yrd.Doç.Dr.Gamze Gököz Doğu'ya, Patoloji Anabilim Dalı'ndan Prof.Dr.Neşe Çallı Demirkan'a ve Radyoloji Anabilim Dalından Prof.Dr.Nuran Sabir Akkoyunlu'ya,

Asistanlık hayatım boyunca beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Bu yüce mesleği layıkıyla taşıyabilmem için gereken insani değerleri bana sevgiyle verdikleri ve hayatımın her aşamasında beni sabırla destekledikleri için aileme,

Eğitimim boyunca beni büyük özveri ve anlayışla destekleyen, hayat ve ihtisas yükünü benimle paylaşan sevgili eşim Barış Ünal'a

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Gülnur KAYNAR ÜNAL

## İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ONAY SAYFASI .....	III
TEŞEKKÜR .....	IV
İÇİNDEKİLER .....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	VII
TABLolar DİZİNİ .....	VIII
ÖZET .....	IX
ABSTRACT .....	XI
GİRİŞ .....	1
GENEL BİLGİLER .....	3
Anatomi .....	3
Histoloji .....	4
Patoloji .....	4
Epidemiyoloji .....	5
Etiyoloji .....	5
Rektum Kanserinde Klinik Yaklaşım ve Evreleme .....	6
Rektum Kanserinde Tedavi .....	9
Cerrahi Tedavi .....	10
Neoadjuvan- Adjuvan Tedavi .....	11
GEREÇ VE YÖNTEM .....	13
BULGULAR .....	15
TARTIŞMA .....	19
SONUÇLAR .....	28
KAYNAKLAR .....	29

## SİMGELER VE KISALTMALAR

AJCC	American Joint Committee on Cancer
APR	Abdominoperineal rezeksiyon
BT	Bilgisayarlı tomografi
CEA	Carsinoembriyonik antijen
EORTC	The European for Research and Treatment of Cancer
ERUS	Endorektal ultrasonografi
GITSG	Gastrointestinal tumor study group
KRT	Kemoradyoterapi
KY	Kısmi yanıt
LAR	Low anterior rezeksiyon
MRC	Medical Research Concil
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
NG	N evresinde gerileme
PET-BT	Positron emission tomografi
PME	Parsiyel mezorektal eksizyon
pTY	Patolojik tam yanıt
TG	T evresinde gerileme
TME	Total mezorektal eksizyon
TNM	Tümör Nod Metastaz
UICC	Union International Contre le Cancer

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Şekil 1</b> Rektumun arteriyel- venöz dolaşımı ve lenfatik akımı .....	4
<b>Şekil 2</b> Mezorektal sınır .....	10
<b>Şekil 3</b> Mezorektal eksizyon A) PME B) TME .....	11

## TABLULAR DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 1</b> Kolorektal kanserlerde evreleme sistemleri .....	9
<b>Tablo 2</b> Hastaların klinik özellikleri .....	15
<b>Tablo 3</b> Neoadjuvan tedaviye yanıt .....	16
<b>Tablo 4</b> Tümör yerleşimi ile neoadjuvan tedaviye yanıt arasındaki ilişki	16
<b>Tablo 5</b> Neoadjuvan tedaviye yanıt ile yapılan ameliyat tip arasındaki ilişki.....	17
<b>Tablo 6</b> Alt rektum yerleşimli tümörlerde neoadjuvan tedaviye yanıt ile yapılan ameliyat tip arasındaki ilişki .....	17



## ÖZET

### **Lokal ileri rektum kanserinde neoadjuvan kemoradyoterapiye yanıt:**

### **Pamukkale Üniversitesi deneyimi**

Dr.Gülnur Kaynar Ünal

Günümüzde rektum kanserinde tedavinin esasını cerrahi oluşturmaktadır. Ancak sadece cerrahi ile tedavi edilen özellikle lokal ileri evre olgularda yüksek lokal nüks oranlarının görünmesi neoadjuvan tedavi arayışlarını ortaya çıkarmıştır. Lokal ileri evre rektum kanserlerinde adjuvan kemoradyoterapi uygulamalarının lokal kontrolü artırmadaki başarısı kabul edilmekle beraber kemoradyoterapinin ve operasyonun zamanlaması halen tartışma konusudur.

Lokal ileri ve/veya lenf düğümü tutulumu olan rektum kanseri nedeniyle uzun dönem neoadjuvan kemoradyoterapi (KRT) uygulanan hastalarda tümörün T ve N evresinde gerileme ve patolojik tam yanıt oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde 2007-2010 yıllarında tedavisi yapılmış lokal ileri (T3/T4) ya da lenf düğümü tutulumu olan (evre II-III) 42 rektum kanserli hastanın prospektif olarak toplanmış verileri değerlendirildi. Tüm hastalara eşzamanlı KRT uygulandı. Küratif amaçlı cerrahi rezeksiyon KRT bitiminden 6-8 hafta sonra yapıldı. Neoadjuvan KRT'ye yanıtın değerlendirmesi ameliyat öncesi evreleme ile patolojik evrenin karşılaştırılması ile yapıldı. Rezeksiyon materyalinde herhangi bir kanser hücresi gözlenmemesi (ypT0N0), patolojik tam yanıt (pTY) olarak değerlendirildi. Tümörün T ve N evresindeki gerileme (TG ve NG) kısmi yanıt (KY) olarak değerlendirildi.

Serideki hastaların ortalama yaşı 58,5 idi. Olguların %38,1'i kadın, %61,9'u erkek idi. Tedavi öncesi yapılan radyolojik incelemelerde olguların 18 (%42,9)'inde T3, 22 (%52,4)'sinde T4 tümör saptandı; olguların 14 (%33,3)'ünde lenf düğümü metastazı izlenmezken (cN0), 28 olguda (%66,7) lenf düğümü metastazı saptandı (cN+). Tümörün yerleşim yeri olguların %40,5'inde alt rektum, %40,5'inde orta rektum, %19'unda üst rektum idi. Sfinkter koruyucu cerrahi olguların %69'unda uygulanabildi. Neoadjuvan KRT sonrası pTY (ypT0N0) olguların 6 (%14,3)'sında izlendi. Serideki 36 (%85,7) olguda TG, 17 (%40,5) NG, 30 (%71,4) olguda KY izlendi. Neoadjuvan tedaviye yanıt ile tümör yerleşimi ve sfinkter koruyucu cerrahi

uygulanabilirliği arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir ( $P>0.05$ ).

Toplam 42 hastanın 1 (%2,4)'inde lokal rekürrens gözlenmiştir. Olguların ortalama 25,3 ay takip süresinde ortalama yaşam süresi 45,4 ay, 1 yıllık sağ kalım %78 olarak bulunmuştur.

Neoadjuvan KRT uygulanan hastaların büyük bir kısmında tümörde boyut ve/veya evre gerilemesi sağlanabilmektedir. Evre gerilemesi, sfinkter koruyucu cerrahi uygulanabilirliğini arttırmamaktadır. Rezeke edilebilir rektum kanserlerinin primer tedavisi cerrahidir.

Anahtar Kelimeler: Lokal ileri rektum kanseri, neoadjuvan kemoradyoterapi, evre gerilemesi

## SUMMARY

### **Response to neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer:**

#### **Pamukkale University experience**

**Dr.Gülnur Kaynar Ünal**

Nowadays surgery constitutes the base of the treatment of rectum cancer. However, the observation of the high rate of relapse especially in the local advanced level cases which are treated by surgery has led to new researches for neoadjuvan treatment. Although the success of increasing local control by adjuvan chemoradiotherapy applications has been accepted, the timing of chemoradiotherapy and the operation is still being debated.

The aim of this study was to evaluate the response to neoadjuvant long course chemoradiotherapy (CRT) for patients with locally advanced rectal cancer with or without lymph node metastasis.

Between 2007-2010, 42 patients with locally advanced rectal cancer with or without lymph node involvement were treated at Pamukkale University Medical Faculty Hospital. Prospectively collected data of patients were analyzed. All patients received concurrent CRT. Curative intend surgical resection was performed 6 to 8 weeks after the completion of CRT. Response to neoadjuvant CRT was assessed by comparing the preoperative clinical staging and postoperative pathological evaluation. Histopathological complete response (pCR) was defined as no tumor cells within the specimen. Downstaging of T and/or N stage of the tumor was defined as partial response (PR).

Mean age was 58,5 years and 38,1% of patients were female, 61,9% of patients were male. Preoperative staging revealed T3 tumor in 18 (42,9%) of patients and T4 tumor in 22 (52,4%) of patients. In 14 (33,3%) patients there were no lymph node metastases (cN0) whereas in 28 (66,7%) patients lymph node involvement was detected (cN+). Tumor was located at lower rectum in 40,5% of patients, at mid-rectum in 40,5% of patients, and at upper rectum in 19% of patients. Sphincter saving resection was performed in 69% of patients. Histopathological complete response was observed in 6 (14,3%) patients. T stage downstaging was observed in 36 (%85,7) patients, N stage downstaging was observed in 17 (40,5%) patients, and PR was observed in 30 (71,4%) patients. No significant difference was observed between the

response to neoadjuvant CRT and tumor localization and sphincter saving resection ( $P>0.05$ ).

Local reoccurrence has been observed in 1 cases (%2,4) out of 42 patients. During the 25,3-month follow-up period general survival has been found to be 45,4 month .

Response to neoadjuvant CRT was obtained in majority of the patients. Downstaging was not associated with the rate of sphincter preserving surgery. Surgical resection is still the primary treatment of resectable rectal cancer.

Key Words: Locally advanced rectal cancer, neoadjuvant chemoradiotherapy, downstaging

## GİRİŞ

Rektum tümörlü hastaların tedavisinde küratif tedavinin temeli cerrahidir. Lokal ileri (T3/T4) ve lenf bezi tutulumu olan (Evre II-III) hastalarda, hastalığın lokal kontrolü ve kür sağlanması açısından istenilen sonuçların elde edilebilmesi için cerrahi tedaviye radyoterapi ve kemoterapinin eklenmesi gerekir.

Lokal nüks, rektum kanserinin prognozunu olumsuz etkiler. Lokal nüks riski, tümör derinliğinin barsak duvarına olan yayılımı ve lenf bezlerinde tümöral tutulum olup olmaması ile ilgilidir. Ayrıca tümör invazyonunun perirektal yağ dokusuna uzanımı yanında lenfatiklerde, vasküler ya da nöral yapılarda tümöral tutulum olup olmaması, tümörün diferansiasyonu, tümörün çevresel rezeksiyon sınırına olan uzaklığı, tümör tomurcuklanması (budding) ve tümörün rektumdaki lokalizasyonu gibi anatomik ve biyolojik faktörler de lokal nüks açısından önemlidir (1).

Yapılan birçok çalışma, evre II ve III rektum kanserli hastalar için sürekli 5-FU infüzyonu ile birlikte preoperatif neoadjuvan eş zamanlı radyoterapi ve kemoterapiyi izleyen total mezorektal eksizyonla yapılan radikal rezeksiyon yaklaşımını desteklemektedir (2).

Neoadjuvan tedavinin avantajları; T4 lokal ileri rektum tümörlerinde küratif radikal rezeksiyona olanak sağlayacak şekilde evre ve boyutsal olarak tümörün gerilemesi ve aşağı yerleşimli tümörlerde sfinkterlerin korunabilmesidir (3,4). Preoperatif dönemde tümör oksijenasyonunun daha iyi olması nedeniyle radyoterapi daha etkili olmaktadır (5,6). Preoperatif KRT'den sonra patolojik tam yanıt oranları %10-25'lere çıkabilmektedir (7,8).

Neoadjuvan tedavinin en önemli dezavantajı, erken evre tümörü (pT1-N0) ya da saptanamamış metastatik hastalığı bulunan ileri evre hastalara da uygulanabilmesidir. Görüntüleme teknikleri geliştikçe evreleme yanlışları da azalmaktadır (3).

Teknik olarak neoadjuvan tedavi için iki farklı yaklaşım vardır: Birincisi 1 hafta içinde büyük fraksiyonlarla (5x5 Gy) yoğun ve kısa süreli radyoterapiyi takiben hemen cerrahi yapılması (kısa süreli preoperatif radyoterapi). İkincisi 5-6 haftalık,

konvansiyonel fraksiyonlarla radyoterapi uygulanırken ( 1,8–2 Gy ) eş zamanlı olarak kemoterapi verilmesi ve genellikle 4–8 hafta sonrasında cerrahi uygulanmasıdır ( uzun süreli preoperatif kemoradyoterapi). Kısa süreli preoperatif radyoterapinin en önemli eleştirilme nedeni geç toksisite oranında yükselmeye neden olması ve tümör boyutunu küçültememesidir (7,9). Prospektif randomize yapılan bir çalışmada radyoterapiye kemoterapi eklenmesi ile istatistiksel olarak daha yüksek R0 rezeksiyon ( %84'e karşı %68), daha yüksek pTY (%16'ya karşı %7), daha iyi 5 yıllık lokal kontrol (%82'ye karşı %67), daha iyi hastaliksız sağkalım (%63'e karşılık %44) ve daha iyi kansere spesifik sağkalım (%72'ye karşı %55) oranları görülmüştür (10).

Sonuç olarak preoperatif KRT ile rezektabilite oranları artmış, lokal nüks azalmış hatta sağkalım avantajları sağlanmıştır (11,12,13,14).

Bu çalışmada orta ve alt rektum yerleşimli lokal ileri evre rektum kanseri tanısıyla uzun süreli neoadjuvan kemoradyoterapi alan hastalarda tümörün T ve N evresinde izlenen değişiklikleri, patolojik tam yanıt oranları ve bunların lokal nüks ve survi üzerine olan etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## GENEL BİLGİLER

### Anatomi

Rektum, anatomik olarak anorektal halkadan rektosigmoid bileşkeye kadar uzanan kolonun son parçasıdır. Anal girim ile anorektal halka arasındaki bölüme anal kanal denir. Rektumun cerrahi olarak tanımı ise anal girimden itibaren olan ilk 12–15 cm'lik kısmı şeklindedir. Anal girimden 15 cm'den daha proksimale yerleşen tümörler sigmoid tümör olarak tanımlanır ve kolon kanseri gibi tedavi edilirler (15).

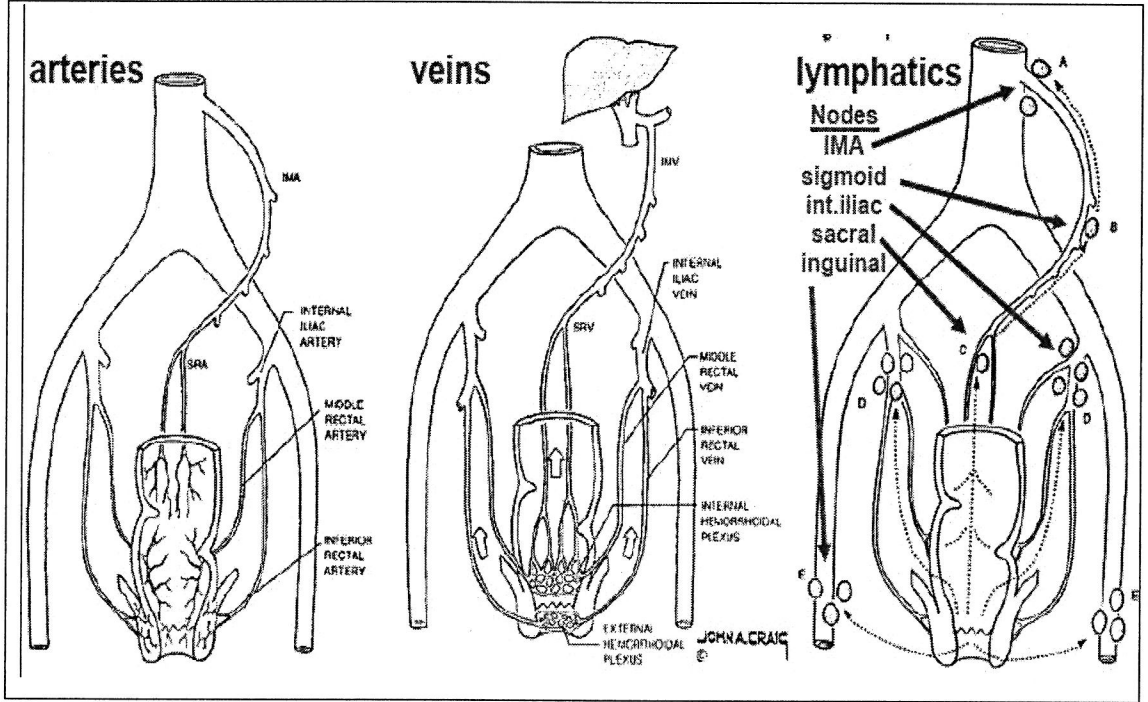
Rektum klasik olarak 5 cm'lik üç bölüme ayrılır. Rektumun 1/3 üst bölümünün ön ve yan yüzleri periton ile kaplıdır. 1/3 orta rektumun sadece ön yüzü periton ile kaplı iken 1/3 alt kısmı tamamen periton dışında yer alır. Mezorektum gerçek bir mezenter değildir. Kalınlığı değişken bir fibroareolar kılıf şeklindedir (16). Rektal ve pariyetal fasya arasındaki bu bağ dokusu damarsız ve sinirsiz bir plan olarak diseke edilebilir. Mezorektumu tamamen içeren bu plandaki cerrahi diseksiyon kontinans ve cinsel fonksiyonları korumakta ve ilgili tüm lenfatiklerin güvenilir şekilde eksizyonunu sağlamaktadır (17).

Rektumu; inferior mezenterik arterin uç dalı olan süperior rektal arter, internal iliak arterin dalı olan medial rektal arter ve internal pudental arterden çıkan inferior rektal arter besler. Süperior hemoroidal ven, inferior mezenterik ven yolu ile portal sisteme, medial ve inferior hemoroidal ven ise internal iliak ven yolu ile sistemik dolaşıma drene olurlar. Böylece bu bölgede portokaval bir anastomoz oluşur.

Lenfatik kanallar pektinat hattın üstünde ve altında olmak üzere iki adet pleksus yaparlar. Üstteki pleksus posterior rektal nodüllerden süperior rektal arter boyunca dizilmiş nodüllere, oradan ise pelvik nodüllere drene olur. Bir kısmı orta ve inferior rektal arterleri takip ederek hipogastrik lenf nodüllerine gider. Pektinat hattın altındaki pleksus ise inguinal lenf nodüllerine drene olur ( Şekil 1).

Sempatik lifler pelvik ve inferior mezenterik pleksustan, parasempatik lifler 2-4. sakral sinirlerden gelir. Bu sinirler rektum arterlerini takip ederek inferior-süperior rektal pleksusları yaparlar.

**Şekil 1: Rektumun arteriyel -venöz dolaşımı ve lenfatik akımı**



## Histoloji

Rektum mukoza, submukoza, muskularis ve seroza olmak üzere başlıca dört tabakadan oluşur. Rektum mukozası tek katlı silindirik epitelden oluşurken anal kanal çeşitli seviyelerde değişik tipteki epitelyum ile örtülüdür. Linea dentatanın altında kalan anal kanal yassı epitel ile kaplıdır. Submukoza damar ve sinir pleksuslarını içerir. Muskuler tabaka içte sirküler dışta longitüdinol olmak üzere iki tabakadan oluşur. Seroza visseral periton yaprağından oluşur ve rektumun 2/3 alt kısmında seroza yoktur.

## Patoloji

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) sınıflamasına göre rektumda görülen malign epitelyal tümörler; adenokarsinoma (müsinöz adenokarsinoma, taşlı yüzük hücreli karsinoma), skuamoz hücreli karsinoma, adenoskuamoz karsinoma, küçük hücreli karsinoma, indiferansiye karsinomlardır. Adenokarsinomlar rektum kanserlerinin %90-95'ini oluştururken primer sarkom ve lenfomalar ise çok nadir görülürler.



Bu kanserlerin %10-15'i msin salgılar ve prognozları daha kötüdür. Adenokanserlerin %20'si iyi diferansiye (Grade I), %60'ı orta derece diferansiye (Grade II), %20'si kötü diferansiye (Grade III)'dir. Kötü diferansiye olanlar erken metastaz yaparlar.

### **Epidemiyoloji**

Tüm kanserler arasında sıklık açısından kolorektal kanserler dördüncü, kanserden ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır. Rektum kanseri kolorektal kanserlerin yaklaşık üçte birini oluşturmaktadır. Daha çok ileri yaş grubunda görülür. Erkek cinsiyette biraz daha fazla görülmesine rağmen cinsiyet açısından önemli fark yoktur (18).

### **Etiyoloji**

Protein ve yağdan zengin diyet ile beslenme ile rektum kanserleri arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (19). Lifli gıdalardan zengin beslenmenin rektal kanserleri için önleyici faktör olduğu gösterilmiştir. Bu etkiyi diyetteki karsinogen maddeleri dile ederek ve mukoza ile temas süresini kısaltarak gösterdiği düşünülmektedir (20).

Rektum kanserlerinin %10-15'inde ailesel geçiş anamnezi bulunmaktadır. Kanser kalıtımında en çok suçlanan genler APC ve p53 genleridir (21). Familial adenomatöz polipozis otozomal dominant geçişlidir. Polipler başlangıçta seyrek ise de sayıları giderek artar. Koruyucu proktokolektomi yapılmazsa kanser gelişme olasılığı çok yüksektir. Gardner sendromu, Turcot sendromu, Peutz Jeghers sendromu ve Juvenil polipozis koli sendromlarında da kanser riski artmaktadır (22).

Ülseratif kolitte kolorektal kanser riski hastalık başlangıcından yaklaşık 10 yıl sonra giderek artar. Tutulan segment uzunluğuyla kanser riski doğru orantılıdır (23). Crohn hastalığında ise kanser riski ülseratif kolit kadar artırmasa da normal popülasyona göre kanser riski 20 kat artmıştır (24).

## **Rektum Kanserine Klinik Yaklaşım ve Evreleme**

Klinik bulgular tümörün yerleşim yerine, makroskopik biçimine, evresine ve olan komplikasyonlarına göre değişebilir. Rektum kanserinin en sık klinik bulgusu rektal kanamadır. Tenesmus, defekasyon sonrası tam boşalamama hissi, anal ağrı görülebilir.

Klinik muayene rektal tuşe ile başlar. Tuşede rektumun distal 8–10 cmlik kısmı palpe edilebilir, proksimaldeki tümörler ise değerlendirilemeyebilir. Rektal kanserlerin tümü rijit kolonoskopların ulaşabileceği mesafededir. Kolonoskopi ile tümörün yeri, boyutları, makroskopik görünümü değerlendirilir ve biyopsi alınabilir. Ancak anal vergeden uzaklığının saptanması ise en doğru rijid proktosigmoidoskopi ile mümkün olur. Kolorektal kanserlerde %6 oranında senkron kanser riski nedeniyle tüm kolonun kolonoskopi ile incelenmesi gerekir. Geçişe izin vermeyen tümörlerde kolon incelemesi için sanal kolonografi yapılabilir (25).

Preoperatif CEA (Karsinoembriyonik antijen) seviyesi belirlenmesi yapılmaktaysa da CEA rektum kanserlerine spesifik olmadığından taramada yeri yoktur. Preoperatif dönemde aşırı yüksek olmasının prognozu olumsuz etkilediği bilinmektedir, operasyonu takiben CEA düzeyinde düşme olmasının sonrasında olası yükselmeler nükslerin takibi açısından karşılaştırma için mutlaka bakılmalıdır.

Tümörün komşu organlarla ilişkisini belirlemede, asit ve karaciğer metastazlarını göstermede, lenf nodu tutulumunu ortaya koymada oral, intravenöz ve gerekiyorsa rektal kontrastlı torakoabdominopelvik BT, Endorektal Ultrasonografi, MRG, Ultrasonografi yapılır. Rutin PET-BT uygulanmasının gereği yoktur.

Bilgisayarlı tomografi kontrast çözünürlüğünün düşük olması nedeniyle rektal duvar katlarının gösterilmesinde yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle yüzeysel tümörlerin değerlendirilmesinde düşük performansla sahiptir (26). T evrelemede BT'nin bildirilen doğruluk oranları yaklaşık % 73'tür (27). Evre 1–2 tümörün evresini değerlendirme doğruluk oranı %17 iken evre 4 bir tümörün evresini değerlendirme doğruluk oranı %80'e çıkmaktadır. Bilgisayarlı tomografi ileri evre tümörlerde, tümörün komşu organlara invazyonunu göstermede ve metastazların tespitinde daha faydalıdır.

Endorektal Ultrasonografi (ERUS) yüzeysel rektal tümörün evrelemede doğru ve güvenilir yöntem olmakla birlikte, mezorektal eksizyon planının değerlendirilmesinde uygun değildir (26). ERUS'da T evreleme % 69-97 arasında doğruluk oranlarına sahiptir ERUS'da lenf nodu evrelemede doğruluk oranları % 62-82 arasında değişmektedir (28,29). ERUS küçük görüntüleme alanı nedeniyle; perirektal alana büyük ölçüde yayılan tümörün uzanımını ve periferik mezorektal lenf nodlarını görüntüleyemez. Operatöre bağlı olması, tıkanıklık oluşturmaya başlamış tümörlerde ve neoadjuvan tedavi sonrası tümörlerde, rektosigmoid bileşkeye uzanan yüksek yerleşimli tümörleri değerlendirmede sınırlı faydaları dezavantajlarıdır.

Rektuma yerleştirilen bir sarmalla çekilen MRG (Coil MRG), yeni gelişen teknoloji ile birlikte T evrelemede doğruluk oranı %66-92'ye çıkarken mezorektal tutulumu %100'e varan doğrulukla göstermektedir (29,30). Endorektal MR' deki uygulama güçlüklerinden dolayı faz sıralı sargıların (phased array coil) MR tekniği geliştirilmiştir. Tümör lokalizasyonu ya da stenoz varlığı engel teşkil etmemektedir. Günümüzde rektum kanseri evrelemede faz-sıralı MR'la yapılan çalışmalarda T evresinde doğruluk oranları %65-%100 gibi yüksek oranlarda bildirilmiştir.

Son yıllarda yaygınlaşan Pozitron Emission Tomografi (PET), BT veya MRG ile ayrımı yapılamayan nüks-skar ayrımında faydalıdır.

Günümüzde kolorektal kanserler için Amerikan Kanser Üzerine Ortak Komite (AJCC) ve Kansere Karşı Uluslar arası Birlik (UICC)'nin tümör, nod, metastaz (TNM) evreleme sistemi kabul görmektedir.

AJCC/UICC TNM Tanımları (31)

#### Tümör (T)

TX Primer tümör belirlenmemiş

T0 Primer tümör yok

Tis Karsinoma in situ (intraepitelyal veya intramukozal karsinom)

T1 Tümör submukozayı invaze etmiş

- T2 Tümör muskularis propriayı invaze etmiş
- T3 Tümör muskularis propriadan subserozaya veya peritonla örtülü olmayan perirektal dokulara invazyon göstermektedir
- T4 Tümör visseral peritona penetre olmuş (T4a) veya direk olarak diğer organ veya yapılara invazyon gösteriyor (T4b)

#### Bölgesel Lenf Nodu (N)

- NX Bölgesel lenf nodları değerlendirilememiş
- N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok
- N1 1-3 adet lenf nodunda metastaz
- N1a 1 lenf nodunda metastaz
- N1b 2-3 lenf nodunda metastaz
- N1c Lenf nodu metastazı olmaksızın subserozada, mezenterde veya perirektal dokularda tümör depozitinin bulunması
- N2 4 veya daha fazla lenf nodunda metastaz
- N2a 4-6 lenf nodunda metastaz
- N2b 7 veya daha fazla lenf nodunda metastaz

#### Uzak Metastaz (M)

- MX Uzak metastaz varlığı değerlendirilememiş
- M0 Uzak metastaz yok
- M1 Uzak metastaz var
- M1a Bir organ veya alanda sınırlı metastaz
- M1b Birden fazla organ/alanda veya peritonda metastaz

**Tablo 1: Kolorektal Kanselerde Evreleme Sistemleri**

Evre	T	N	M	Dukes	Modifiye Astler Coller
0	Tis	N0	M0	-	-
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0	C	C2
	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2
IIIC	T1-T2	N2b	M0	C	C1
	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-N2	M0	C	C3
IVA	Herhangi T	Herhangi N	M1a	-	-
IVB	Herhangi T	Herhangi N	M1b	-	-

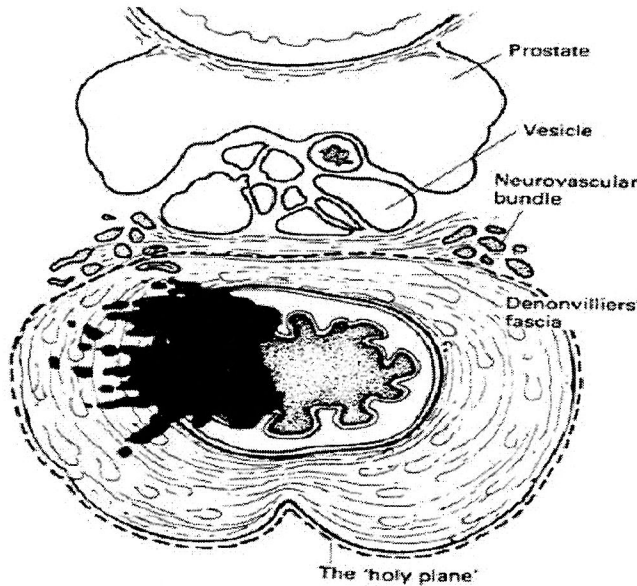
### Rektum Kanserinde Tedavi

Rektum kanserli hastaların tedavisindeki amaç, lokal kontrolü sağlamak, sağkalımı artırmak, anal, genitoüriner ve seksüel fonksiyonları korumak, optimal hayat kalitesi elde etmektir. Rektum kanserinin başlıca tedavisi cerrahidir. Hastanın genel durumu ve yandaş hastalıkları, tümörün preoperatif evresi, tümörün yerleşim yeri ve anal kanala uzaklığı, sfinkterlerle ilişkisi, hastanın istekleri ve ameliyatı yapacak ekibin deneyimi değerlendirilerek en uygun cerrahi yöntem belirlenir. Radikal cerrahide amaç; tümürlü barsak bölümünün, mezorektumun, bölgesel lenf nodlarının çıkarılması olmalıdır. Palyatif cerrahi rezeksiyona müsait olmayan bölgesel hastalık, yaygın uzak metastaz ve hastanın durumunun radikal cerrahiye müsait olmadığı durumlarda uygulanır. Kemoterapi ve radyoterapiye cerrahi tedavinin tamamlayıcısı (adjuvan) olarak ya da cerrahi öncesi tümörün büyüklüğünü küçültmek (neoadjuvan) ve lokal nüksün sağaltımı için başvurulur.

## Cerrahi Tedavi

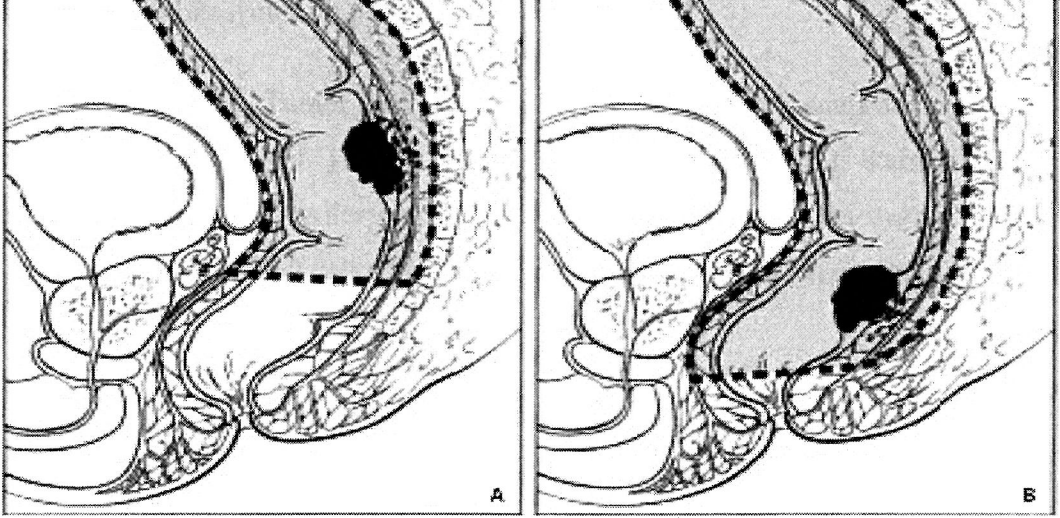
Tümörün yerleşimine göre uygulanan cerrahi teknikler değişmektedir. Geçmişte yapılan standart APR ve LAR ameliyatlarında yüksek lokal yineleme oranları saptanmıştır (%15-30) (32). Pozitif çevresel cerrahi sınırların lokal yineleme için bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (33, 34). Lateral yayılımının sadece tümör seviyesinde olmadığı, mezorektum boyunca olabileceğinin gösterilmesi üzerine lokal yinelemeyi azaltmak amacıyla total mezorektal eksizyon (TME) tüm dünyada radikal rektum tümör rezeksiyonunda standart bir uygulama haline gelmiştir. TME'nin amacı rektum drenajını toplayan lenf nodlarını içeren mezorektumu bütün bir şekilde çıkarmaktır (35) (Şekil 2). TME ile çıkarılan spesmenlerin %96'sında negatif çevresel cerrahi sınır elde edilmiştir (36). TME uygulanan kliniklerde lokal nüks %3'lere gerilemiş, 5 yıllık sağkalım %80'lere çıkmıştır (36,37). Yapılan çalışmalarda çevresel cerrahi sınır >1 mm olanlarda lokal nüks oranı %5 iken, < 1 mm olanlarda %20 tespit edilmiştir (38). Rektum tümörlerinde önerilen distal cerrahi sınır 2 cm dir. Rektum alt 1/3 tümörlerinde bu sınırın 1 cm olması yeterli görülmektedir (39). Uygun ve doğru bir evreleme yapabilmek için ek olarak en az 12-15 perirektal ve pelvik lenf nodu diseksiyonu önerilmektedir (40).

Şekil 2: Mezorektal sınır



Alt ve orta rektum yerleşimli tümörlerde TME yapılırken üst rektum yerleşimli tümörlerde mezorektum tümörün distal sınırının 5 cm altından kesilerek parsiyel mezorektal eksizyon (PME) uygulanmaktadır (Şekil 3).

**Şekil 3: Mezorektal eksizyon A) PME B) TME**



LAR özellikle orta ve proksimal rektum kanserlerinde tercih edilen cerrahi yöntemdir. Anorektal anastomozun seviyesi uygun bir sfinkter fonksiyonu için önemli bir belirleyicidir. İyi seçilmiş distal rektum kanserli hastalarda da neoadjuvan tedavi ile sınırlar küçültülerek LAR ile işlevsel bir anorektal anastomoz elde edilebilir.

APR ( Miles operasyonu ) sfinkter koruyucu teknikler için uygun olmayan alt rektum kanserlerinde uygulanır. Rektum ve mezorektuma ilaveten, levator ani kasının önemli bir bölümünü, anal sfinkterleri, anal kanal ve anüsü lenfatikleri ile birlikte bütün halinde çıkaran cerrahi işlemdir. Hastalar kalıcı kolostomi ile yaşamlarını sürdürmek zorundadırlar. LAR ile karşılaştırıldığında sonuçlar hem hayat kalitesi, hem de oluşturduğu morbidite ve mortalite açısından daha kötüdür.

### **Neoadjuvan- Adjuvan Tedavi**

Cerrahi sonrası yapılan adjuvan tedavinin en belirgin üstünlüğü hastalarda kesin patolojik evrelemenin yapılmasından sonra gerçek endikasyonu olan hastalarda tedavinin uygulanmasıdır. Buna karşın en büyük dezavantajı distaldeki tümörlerde

sfinkter koruyucu cerrahi şansının az olması ve cerrahi sonrası oluşan hipoksik ortamda adjuvan tedavinin etkinliğinin azalabilmesidir. Ayrıca cerrahi alana olan yapışıklıklar nedeniyle ince barsak anslarının tedavi alanı içinde kalması komplikasyonları artırabilmektedir. APR sonrası perine de tedavi alanı içinde olacağı için yara komplikasyonlarında da bir artış görülebilir (41).

Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) 7175 çalışmasında adjuvan tedavide postoperatif radyoterapi ya da kemoterapinin tek başına sağ kalım açısından cerrahiye üstünlüğü gösterilememiştir. Postoperatif kemoradyoterapi uygulanan grupta ise 5 yıllık hastaliksız sağ kalım ve 5 yıllık tüm sağ kalım sonuçları anlamlı ölçüde daha iyidir (42).

The European for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Medical Research Council (MRC), Swedish Rectal Cancer, Stockholm ve Upsala gurupları değişik fraksiyone doz ve fraksiyon sayılarında preoperatif radyoterapi uygulamış ve hepsinde ortak sonuç olarak preoperatif radyoterapinin yerel kontrolü sağlamada sadece cerrahi yapılan guruba göre üstün olduğunu göstermiştir (43, 44, 45, 46).

Preoperatif tedavinin en büyük dezavantajı patolojik evrelemenin preoperatif dönemde yapılan radyolojik görüntüleme çalışmalarıyla yapılması ve yanlış evreleme nedeniyle bazı hastalarda gereksiz tedavi uygulanması riskidir. Buna karşın APR aday bazı hastalarda tümör küçülmesi sonucu sfinkter koruyucu cerrahi şansının doğması büyük bir avantajdır. Ayrıca radyoterapinin operasyon öncesi yapılması radyoterapiye bağlı komplikasyon riskini azaltmaktadır. Operasyon sırasında cerrahi manüplasyonlar ile tümör ekilme riskinin de azaldığı vurgulanmaktadır (41).

Preoperatif uzun süreli uygulanan radyoterapi 5-Fuloro Urasil (5-FU) ile kombine edilip sinerjistik etki sağlanmaktadır. Preoperatif RT'den sonra cerrahiye kadar geçen sürenin ne olması gerektiğini belirlemek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu süreyi belirlerken amaçlanan patolojik tam cevap ve tümör regresyonunu mümkün olacak en üst seviyede arttırabilmektir Preoperatif tedavi sonrası genelde 2-8 hafta arası beklenip cerrahi ondan sonra uygulanmaktadır. Francois'in randomize çalıştığı serisinde iki hafta beklendiğinde komplet yanıt oranı %10 bulunurken 6-8 hafta beklendiğinde %26 olarak bulunduğu bildirilmiştir (47).



## GEREÇ VE YÖNTEM

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalına 2007-2010 yılları arasında başvurup neoadjuvan tedavi alan ve aynı cerrah tarafından opere edilen 43 lokal ileri ya da lenf düğümü metastazı olan rektum kanserli hastanın verileri, prospektif olarak toplandı. Bu hastaların Ocak 2012 tarihine kadar olan postoperatif takipleri Genel Cerrahi Anabilim Dalı ve Onkoloji Bilim Dalı tarafından yapıldı.

Çalışmaya üst, orta ve alt rektum yerleşimli, lokal ileri (T3/T4) ve/veya lenf düğümü tutulumu olan (evre II-III) hastalar dahil edildi, Evre I ve evre IV hastalar, dış merkezde ameliyat olmuş hastalar çalışma dışı bırakıldı. Rektum anal girim'den itibaren 0 ve 15. cm'ler arasında kalan barsak segmenti olarak tanımlandı; anal girimden itibaren 0 ile 5. cm arasında olan kısım alt rektum, 6 ile 10. cm arasında olan kısım orta rektum, 11 ile 15. cm arasında olan kısım üst rektum olarak sınıflandırıldı.

Tedavi planlaması sırasında tüm olgulara genel fizik bakı, rektal tuşe, tam kan sayımı, kan biyokimyası, rijit rektosigmoidoskopi, kolonoskopi, tümör biyopsisi, torakoabdominopelvik bilgisayarlı tomografi (BT), pelvik manyetik rezonans (MR) inceleme yapıldı.

Tüm olguların evreleme sistemi tedaviden önce klinik olarak yapıldı. Klinik evreleme yapılırken torakoabdominopelvik bilgisayarlı tomografi (BT), pelvik manyetik rezonans (MR) göz önüne alındı.

Tüm hastalara eşzamanlı uzun süreli KRT protokolü doğrultusunda radyoterapi (RT) ile birlikte eşzamanlı olarak 5-FU tedavisi uygulandı. RT 45-50 Gy doz, 1,8-2 Gy'lik fraksiyonlar halinde ve 20-25 günde uygulandı.

Küratif amaçlı cerrahi rezeksiyon KRT bitiminden 6-8 hafta sonra yapıldı. Alt ve orta rektum yerleşimli tümörlerde (total mezorektal eksizyon) TME ameliyatı yapıldı. Üst rektum yerleşimli tümörlerde mezorektum tümörün distal sınırının 5 cm altından kesilerek parsiyel mezorektal eksizyon (PME) uygulandı. Tümörün çevre

yapılara tutunduğu olgularda “en blok” rezeksiyon yapıldı. Tüm olgulara inferior mezenterik arterde yüksek bağlama yapıldı, inferior mezenterik ven pankreas alt kısmından bağlandı. Artere 3 ven’e ise 3 adet titanyum klips ile işaretleme yapıldı. Ameliyat öncesi KRT alan ve sfinkter koruyucu girişim yapılan olguların tümüne saptırıcı ileostomi uygulandı. Tümörün 2 cm distaline inilemeyen ve sfinkter invazyonu olan olgularda abdominoperineal rezeksiyon (APR) tercih edildi.

Cerrahi rezeksiyon materyalinin histopatolojik incelemesi Quirke ve ark. tarafından tanımlanan prensipler çerçevesinde yapıldı. Tümörün patolojik evrelendirmesi American Joint Commite on Cancer (AJCC) TNM evreleme sistemine göre yapıldı.

Neoadjuvan KRT'ye yanıtın değerlendirmesi ameliyat öncesi evreleme ile patolojik evrenin karşılaştırılması ile yapıldı. Rezeksiyon materyalinde herhangi bir kanser hücresi gözlenmemesi (ypT0N0), pTY olarak değerlendirildi. Tümörün T evresindeki gerileme (TG) ve N evresindeki gerileme (NG), kısmi yanıt (KY) olarak değerlendirildi.

Çalışmaya dahil olan olgular dosya ve onkoloji takip formlarından çıkarılan bilgilerle lokal nüks ve sağ kalım açısından değerlendirildi.

Denizli Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan 02.03.2011 tarihli, B.30.2.PAÜ.0.20.05.09/45 sayı no ile etik kurul onayı alınmıştır.

İstatistik analizler SPSS 17.0 ile yapıldı. Kemoradyoterapi ve ameliyat öncesi ve sonrası dönemdeki evrelerin karşılaştırması, evre düşüşü ve tam yanıt oranlarının karşılaştırmasında ki-kare testi kullanıldı. Sağ kalım sonuçları KaplanMeier yöntemiyle değerlendirildi.

## BULGULAR

2007-2010 yılları arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında rektum kanseri tanısı alıp neoadjuvan kemoradyoterapi gören lokal ileri ya da lenf düğümü metastazı olan 43 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hastalardan biri takip edilemediği için çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan olguların ortalama takip süresi 25,3 ay (1-57 ay) olarak bulunmuştur.

### Hastaların demografik özellikleri ve uygulanan cerrahi:

Çalışmadaki hastaların ortalama yaşı 58,5 (17-80) idi. Olguların 16 (%38,1)'sı kadın, 26 (%61,9)'sı erkek idi. Tümörün yerleşim yeri olguların 17 (%40,5)'sinde alt rektum, 17 (%40,5)'sinde orta rektum, 8 (%19)'inde üst rektum idi. Tedavi öncesi yapılan radyolojik incelemelerde olguların 2 (%4,8)'sinde T1- T2, 18 (%42,9)'inde T3, 22 (%52,4)'sinde T4 tümör saptandı; olguların 14 (%33,3)'ünde lenf düğümü metastazı izlenmezken (cN0), 28 olguda (%66,7) lenf düğümü metastazı saptandı (cN+). Sfinkter koruyucu cerrahi olguların 29 (%69)'unda uygulanabildi. 11 (%26,2) hastaya abdominoperineal rezeksiyon, 2 (%4,8)'sine pelvik egzenterasyon uygulandı. Hastaların klinik özellikleri Tablo 2' de özetlenmiştir.

**Tablo - 2:** Hastaların klinik özellikleri

Klinik özellik	Sayı (%)
<b>Cinsiyet</b>	
Kadın	16 (%38,1)
Erkek	26 (%61,9)
<b>Tümör Yerleşimi</b>	
Üst rektum	8 (%19)
Orta rektum	17 (%40,5)
Alt rektum	17 (%40,5)
<b>Klinik evreleme</b>	
cT3	18 (%42,9)
cT4	22 (%52,4)
cN0	14 (%33,3)
cN+	28 (%66,7)
<b>Cerrahi tipi</b>	
Sfinkter koruyucu cerrahi	29 (%69)
Abdominoperineal rezeksiyon	11 (%26,2)
Pelvik egzenterasyon	2 (%4,8)

## Tümöryanıtı

Neoadjuvan KRT sonrası pTY (ypT0N0) olguların 6 (%14,3)'sında izlendi. Hastaların neoadjuvan kemoradyoterapiye yanıtları tümör ve lenf bezi için ayrı ayrı incelendiğinde serideki 36 (%85,7) olguda T evresinde gerileme, 17 (%40,5) olguda N evresinde gerileme, 30 (%71,4) olguda T ve/veya N evresinde gerileme izlendi. Olguların 6 (%14,3)'sında neoadjuvan KRT'ye histopatolojik yanıt izlenmedi (Tablo 3). Tümör yerleşim yeri ile neoadjuvan tedaviye yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir (Tablo 4).

**Tablo-3:** Neoadjuvan tedaviye yanıt

	Sayı (%)
Tam yanıt	6 (%14,3)
TG	36 (%85,7)
NG	17 (%40,5)
TG/NG	30 (%71,4)
Yanıt yok	6 (%14,3)

**Tablo-4:** Tümör yerleşimi ile neoadjuvan tedaviye yanıt arasındaki ilişki

Tümör yerleşimi	Neoadjuvan tedaviye yanıt		
	Tam yanıt	TG/NG	Yanıt yok
Üst rektum	0	7 (%87,5)	1 (%12,5)
Orta rektum	4 (%23,5)	11 (%64,7)	2 (%11,8)
Alt rektum	2 (%11,8)	12 (%70,6)	3 (%17,6)

(p>0.05)

## Tümör yanıtı ve sfinkter koruyucu cerrahi:

Neoadjuvan tedaviye yanıt izlenen 36 hastanın 26 (%72,2)'sında, neoadjuvan tedaviye yanıt izlenmeyen 6 hastanın 3 (%50)'ünde sfinkter koruyucu cerrahi yapılabilmıştır (P>0.05) (Tablo 5). Patolojik tam yanıt izlenen 6 hastanın hepsine sfinkter koruyucu cerrahi uygulanmıştır.

**Tablo-5:** Neoadjuvan tedaviye yanıt ile yapılan ameliyat tipi arasındaki ilişki

Ameliyat tipi	Neoadjuvan Tedaviye Yanıt		
	Tam yanıt	TG/NG	Yanıt yok
Sfinkter koruyucu cerrahi	6 (%20,7)	20 (%69)	3 (%10,3)
Abdominoperineal rezeksiyon		9 (%81,8)	2 (%18,2)
Pelvik egzenterasyon		1 (%50)	1 (%50)

(P>0.05)

Alt rektum yerleşimli tümörü olan hastalarda neoadjuvan tedaviye yanıt (tam yanıt, TG/NG) %82,3 oranında izlendi. Alt rektum tümörlü hastalarda neoadjuvan tedaviye yanıt ve sfinkter koruyucu cerrahi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (P>0.05) (Tablo 6).

**Tablo-6:** Alt rektum yerleşimli tümörlerde neoadjuvan tedaviye yanıt ile yapılan ameliyat tipi arasındaki ilişki

Ameliyat tipi	Neoadjuvan tedaviye yanıt	
	Tam yanıt, TG/NG	Yanıt yok
Sfinkter koruyucu cerrahi	4 (%23,5)	0
Abdominoperineal rezeksiyon	9 (52,9)	2 (%11,8)
Pelvik egzenterasyon	1 (%5,9)	1 (%5,9)

(P>0.05)

Çalışmaya alınan tüm olguların ortalama takip süresi 25,3 ay (1-57 ay) olarak bulunmuştur. Takipleri sırasında 1 (%2,4) hastada lokal nüks olduğu, 5 (%11,9) hastada metastaz olduğu ve 9 (%21,4) hastanın exitus olduğu saptanmıştır. Ortalama yaşam süresi 45,43 (+/- 3,4 ay), 1 yıllık sağ kalım % 78 olarak bulunmuştur.

Operasyondan sonraki 5. ayda rektal kanama ile başvuran bir hastada lokal nüks tespit edilmiş olup hasta kaybedilmiştir. Takiplerde biri operasyondan sonraki 9. ayda, diğeri 25. ayda olmak üzere 2 hastada akciğeri metastazı tespit edilmiş olup opere edilmişlerdir. 27 ve 32 aydır takiplerine devam edilmektedir. Yapılan takiplerde bir hastada operasyondan sonraki 36. ayda karaciğeri metastazı tespit edilmiş ve opere edilmiştir. 47 aydır takiplerine devam edilmektedir. Bir hasta operasyon sonraki 5. ayda kemik metastazı tespit edildikten sonra kaybedilmiştir. Bir hasta da operasyon sonraki 3. ayda kranial metastazı tespit edildikten sonra kaybedilmiştir.

## TARTIŞMA

Günümüzde lokal ileri rektum kanserli hastaların tedavisinde temel basamak küratif cerrahi rezeksiyondur. Total mezorektal eksizyon tekniğini doğru ve yaygın uygulanması ile rektum kanserli hastalarda daha iyi onkolojik sonuçlar sağlanabilmektedir (37). Cerrahi rezeksiyon sonrası lokal kontrol ve sağkalım sonuçlarının iyileştirilmesi için çalışmalar sürmektedir.

Rektum kanserinde özellikle lokal ileri evre olgularda total mezorektal eksizyon ameliyatı uygulanmasına rağmen yine de pelvik rekürrens vakaları görülmektedir. Bu nedenle sadece cerrahi uygulamak riskli grup olarak kabul edilen lokal ileri evre olgularda lokal kontrolün sağlanması için yeterli olarak kabul edilmemektedir. Cerrahi uygulamalar rekürrenslere azaltmak için radyoterapi uygulamaları ile kombine edilir. Cerrahi ile ameliyat sırasında görülen tümör kitlesi çıkarılır. Ancak cerrahi uygulamasında bölgenin anatomik yapısı ve çevredeki normal anatomik yapılara zarar verme korkusu cerrahi sahada mikroskopik de olsa tümör dokusu bırakılmasına sebep olabilir. Rektum kanseri ameliyatlarından sonra ortaya çıkan lokal nükslerde ameliyat sırasında geride kalan kanser hücrelerinin yayılımının önemli bir neden olduğu yapılmış olan çalışmalarda gösterilmiştir (48, 49, 50).

Radyoterapi bu mekanizmayla ortaya çıkan nüksleri engellemek için kullanılmaktadır. Radyoterapinin preoperatif mi yoksa postoperatif mi yapılması gerektiği bu gün bile halen tartışma konusu olmakla birlikte artık preoperatif radyoterapi uygulaması ağırlık kazanmıştır. Radyoterapi ile birlikte kemoterapi de verilmesinin tümörün radyoterapiye duyarlılığını artırdığı kabul edilmektedir (11). Rezektabl rektum kanserlerinin tedavisinde preoperatif RT uygulanması ile lokal nüksün anlamlı derecede azaldığı pek çok prospektif randomize çalışma ile kanıtlanmıştır (51-53). Bu çalışmalardan yalnızca birinde sağkalım avantajı gösterilmiştir (51). Rezektabl rektum kanserlerinin tedavisinde preoperatif KRT ile de lokal kontrolün anlamlı olarak iyileştirildiği prospektif randomize çalışmalarla gösterilmiştir. Bu çalışmaların hiçbirinde sağkalım avantajı bulunmamıştır (53, 54, 55).

Rektum kanserinde preoperatif verilen radyoterapi tümörde değişik oranlarda küçülme sağlamaktadır. Bu küçülme lokal ileri evre olup çıkarılamayacak olan tümörlerde rezeksiyon şansını artırırken cerrahi sınır pozitif olarak çıkabilecek tümörlerde de küratif cerrahi şansını artırmaktadır. Patoloji raporlarında rezeksiyon materyalinin distal ve proksimal cerrahi sınırlarıyla beraber çevresel cerrahi sınırının da çok iyi tanımlanması gereklidir. Çünkü çevresel cerrahi sınır da rektum kanserleri için çok önemli bir prognostik faktördür (48, 50, 56, 57).

Rektum kanseri olgularını sınıflandırırken unrezektabl ve rezektabl olanlar şeklinde yaklaşmak gelenekselleşmiştir. Unrezektabl rektum kanseri olguları tüm rektum kanserlerinin yaklaşık %5-10' unu oluşturur (58). Rektal tuşede unrezektabl rektum kanseri fiske tümörler olarak tanımlanır. Bu tümörlerde MR'da rektal fasya tutulmuştur ya da rezeksiyon sonrası çevresel cerrahi sınır tutulum riskinin yüksektir. Unrezektabl rektum kanserinde preoperatif KRT'nin preoperatif RT'ye kıyasla lokal nüksü anlamlı ölçüde azalttığı gösterilmiştir (sırasıyla; %17 ve %44) (59). Aynı çalışmada pTY oranı preoperatif KRT ile %12, preoperatif RT ile %4 olarak bildirilmiştir. Vestermark ve ark. çalışmalarında preoperatif KRT'nin preoperatif RT'ye göre rezeksiyon şansını anlamlı olarak arttırdığını bulmuşlardır. Bu çalışmada pTY oranı neoadjuvan KRT ile %18, neoadjuvan RT ile %6 olarak saptanmıştır (P=0.002) (60). Bu iki çalışmanın sonuçları bize rektum kanserinde ameliyat öncesinde tümörün unrezektabl olup olmadığını saptanmasının ve unrezektabl tümörlerde neoadjuvan tedavide KRT'nin kullanılması gerektiğini göstermektedir.

Rezektabl rektum kanseri ameliyat öncesi MR ile değerlendirmede kolaylıkla rezeke edilebilecek tümörler (tümörün mezorektal fasyaya uzak ve çevresel sınır tutulumu riski olmayan) ya da sınırda rezektabl tümörler (mezorektal fasyaya yakın tümörler) olarak sınıflandırılabilir. Klinik olarak rezektabl olarak değerlendirilen rektum kanserlerinde cerrahi sonrası rezidü mikroskopik tümör hücrelerinin cerrahi rezeksiyon sınırlarının içinde ya da dışında (lenf düğümlerinde/uzak metastaz alanlarında) kalabildiği bilinmektedir. Bu nedenle rezektabl rektum kanseri olgularında lokal nüks ve sağkalım sonuçlarını iyileştirilmesi amacıyla neoadjuvan RT/KRT kullanılmaktadır.



Neoadjuvan tedavi sonrasında olguların %8-20'sinde pTY, %30-60'inde ise kısmi yanıt (TG ve/veya NG) sağlanabilmektedir (61, 62). Neoadjuvan KRT uygulanan serilerde histopatolojik tam yanıt izlenen hastalarda daha iyi lokal nüks ve sağkalım sonuçları bildirilmiştir (63, 64).

Çalışmamızda preoperatif kemoradyoterapi sonrası 6 hastada (%14,3) tam yanıt görüldü. Primer tümör ve lenf nodundaki cevaplar da ayrı ayrı değerlendirildiğinde 36 (%85,7) hastada primer tümörde, 17 (%40,5) hastada lenf nodunda evre düşüşü saptandı.

Literatürde bazı çalışmalarda neoadjuvan radyoterapi yada kemoradyoterapi uygulamasından sonra tam yanıt veya kısmi yanıt veren olguların yerel kontrol ve genel sağ kalım oranlarının yanıt vermeyen olgulara göre daha iyi olduğu bildirilmiştir (65, 66). Bu durumda neoadjuvan kemoradyoterapi veya radyoterapi olgularında kısmi yanıt veya tam yanıt prognoza etki eden faktörlerdir ve yanıt oranlarını artıran yaklaşımların tedavide kullanılması daha akılcıdır sonucuna varılmıştır.

Neoadjuvan radyoterapi uygulanan olgularda radyoterapi dozunun, radyoterapiden sonra cerrahiye kadar geçen zaman süresinin, radyoterapiye eklenen eşzamanlı kemoterapi olup olmamasının tam yanıt ve evre düşüşüne etki eden önemli faktörler olduğu literatürde vurgulanmıştır.

Mohiuddin ve arkadaşları radyoterapi dozu ve kemoterapi şemasını randomize ettikleri çalışmalarında uzun tedavi şeması uygulamışlar tam yanıt oranını 55 Gy üstünde radyoterapi alanlarda %44 olarak bulurken 55 Gy altında alanlarda %13 olarak bulmuşlardır (P=0.05)(11). Ayrıca devamlı 5-FU infüzyonu yaptıklarında bolus 5\_FU ya göre anlamlı derecede iyi yanıt almışlardır (%67 ye karşı %10). Yine benzer bir çalışmayı Overgaard ve arkadaşları gerçekleştirmiş ve 56 Gy üzerindeki dozlarda tam yanıt oranını %40, 46-55 Gy tedavi alanlarda %7, 36-45 Gy alanlarda %4 ve 35 Gy ve altında %0 olarak vermişlerdir (67). Toplam olarak 34,5 Gy radyoterapi dozu verilen EORTC çalışmasında radyoterapi bitiminden sonra 11 günde cerrahi yapılmış ve hiç evre düşüşü bulunmamıştır (45). Marjinen ve arkadaşları (68) 5 günde toplam 25 Gy doz verip bir hafta sonra operasyonu gerçekleştirmişler ve

ne tam yanıt ne evre düşüşü görmemişlerdir. Literatür genel olarak radyoterapiden sonra hemen erken dönemde cerrahi yapılan vakalarda tam yanıt ve evre düşüşünün azaldığını, radyoterapi ile cerrahi arasında geçen sürenin uzaması durumunda tam yanıt ve evre düşüşünün arttığını desteklemektedir. Tedaviye 5-FU eklenmesi evre düşüşü ve tam yanıtı daha da artırmaktadır.

Bizim çalışmamızda hastalara toplam 50 Gy doz verilmiş, radyoterapi sonrası 6-8 hafta içinde opere edilmiş ve 6 hastada tam yanıt elde edilmiş ve tam yanıt oranımız %14,3 olarak bulunmuştur. Bu durum da literatürle uyumludur.

Rektum kanserlerinde genel kanı neoadjuvan uzun süreli kemoradyoterapi ile tümör boyutlarının azaltılabileceği, tümör evresinin düşürülebileceği ve bu sayede de anal fonksiyonların korunmasını sağlayacak cerrahi prosedürlerin artabileceği yönündedir. Marks ve Mohiuddin adlı yazarlar makaleleri ile bu gözlemi desteklemişlerdir (11, 69, 70).

Rektum alt 1/3 lokalizasyonlu tümörlerde lokal rekürrens daha sık görülür. Marks ve arkadaşları yaptıkları çalışmada preoperatif radyoterapi gördükten sonra opere edilmiş hastalar üzerinde çalışmışlar ve 6 cm. altına yerleşmiş tümörlerin lokal rekürrensini %12 olarak bulmuşlardır. Aynı çalışmada 6 cm. üzerindeki tümörlerde lokal rekürrens %3 olarak bulunmuştur (70). Bu sonuçlar cerrahların 1/3 alt rektum yerleşimli tümörlerde neden APR yapmaya meyilli olduklarını da açıklar. Yüksek lokal rekürrens baskısı, distal cerrahi sınırdaki 2 cm. lik sağlam bölge bırakma isteği, daha fazla perirektal doku çıkarma isteği sonuç olarak bu lokalizasyondaki tümörlerde APR isteğini artırır.

Sauer ve ark. (54) preoperatif KRT'nin sfinkter koruyucu cerrahi şansını arttırdığını bildirmişlerdir. Wong ve ark. (71) tarafından yapılan meta-analizde ise neoadjuvan tedaviye bağlı sfinkter koruyucu cerrahi yapılabilirliğinin artmadığı bildirilmiştir. Bujko ve ark. (72) tarafından yapılan sistematik derlemede neoadjuvan tedavi sonrası tümör küçülmesi ya da tam yanıtın sfinkter koruyucu cerrahi oranında istatistiksel olarak anlamlı artış sağlamadığı gösterilmiştir. Çalışmamızda KRT'ye yanıt ile sfinkter koruyucu rezeksiyon yapılması arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Sfinkter koruyucu cerrahi yapılabilirliği ile ilişkili en önemli etmenler cerrahi teknik, onkolojik prensiplerin

uygulanabilirliği ve tümörün yerleşim yeridir. Neoadjuvan KRT sonrası tümörün boyutlarında küçülme olmasına karşın tümörün alt sınırı ile anal verge arasındaki uzaklık değışmeyebilir. Ayrıca birçok cerrah için distal cerrahi sınırın 1 cm'nin altında olması (sıklıkla önerilen 1-2 cm'dir) endişe verici bir onkolojik sonuçtur.

Polonya çalışmasında (73) neoadjuvan RT/KRT uygulanan rektum kanserli hastaların yaklaşık %10'unda 5 mm'nin üzerinde (en fazla 18 mm) distal intramural yayılım olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde Bozzetti ve ark. (74) neoadjuvan RT uygulanan 59 hastayı içeren çalışmalarında olguların %20'sinde distal intramural yayılım olduğunu (ortalama 4.3 mm) bildirmişlerdir.

Neoadjuvan KRT lokal ileri orta ve alt yerleşimli rektum kanserlerinde genel olarak kabul görmüş bir yöntem olmasına karşın üst rektum yerleşimli tümörler için tartışmalar sürmektedir. Preoperatif neoadjuvan KRT ile postoperatif adjuvan KRT' yi karşılaştıran prospektif, randomize Alman çalışmasında üst rektum kanserlerine de neoadjuvan KRT uygulamış ve bu çalışmanın alt grup analizinde lokal nüks oranları üst ve orta rektum tümörlerinde benzer bulunmuştur. Yazarlar bu nedenle üst rektum tümörlerinde de preoperatif KRT kullanılması gerektiğine inandıklarını belirtmişlerdir (54). Üst rektum tümörlerinde ERUS sonucuna göre erkek hastalarda tümör intraperitoneal ise, kadınlarda da tümör cul de sac'ın üstünde ise cerrahi önerilmektedir. Ancak ERUS veya yapılan diğer tetkikler tümörün ekstrapitoneal olduğunu gösteriyorsa veya intraperitoneal tümörlerde MR ve ERUS ile lenf nodu tespit edilmiş ise öncelikle neoadjuvan tedavi önerilmektedir. Üst rektum ve sigmoid tümörlerinde ERUS yapılarak tümörün alt sınırı ve lenf nodu olup olmadığı tespit edilmeli ve sonuca göre neoadjuvan tedavi planlanmalıdır. Kliniğimizde üst rektum yerleşimli ancak orta rektuma uzanımı olan tümörlere neoadjuvan KRT verilmiştir.

Neoadjuvan kemoradyoterapinin lokal nüksü engelleme başarısının tümör boyutlarını azaltma ve evre düşürme gücü daha fazla olduğu için adjuvan kemoradyoterapiden daha başarılı olduğu kabul görmektedir. Preoperatif kemoradyoterapi ile ameliyat sırasında saptanması mümkün olmayan çevre dokular ve lenf kanalları içine girmiş mikroskobik boyuttaki hücre toplulukları ve tümör odakları yok edilebilir. Bu sayede ameliyat sırasında ortaya çıkabilecek cerrahi sahaya

tümör dökülmesi ve dökülen hücrelerin ekilmesi ihtimalini azaltarak lokal nüksün önlenmesine yardımcı olur. Ayrıca yine radyoterapi ile sterilize edilmiş tümör hücreleri ameliyat sırasında kan damarlarına geçse bile gittikleri yerde yaşama olanağı bulamaz. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalar operasyon sırasında perifer kan damarlarında gözlenen tümör hücresi sayısı artışının metastatik odak artışına neden olduğunu göstermiştir (50).

Neoadjuvan radyoterapinin aynı dozdaki adjuvan radyoterapiye göre daha fazla etkin olmasının sebepleri literatürlerde ortaya konmuştur. Genel olarak belirtilen en önemli husus cerrahinin doku oksijenasyonunu bozduğu yolundadır. Cerrahi sonrası dokularda diseksiyon, sütür, bağlamalar ve fibrozis nedeniyle dolaşım cerrahi öncesine oranla bozulmakta ve cerrahi öncesine göre nisbi bir hipoksi oluşmaktadır. Oysaki dolaşımı iyi olan ve iyi oksijenasyonu olan tümörlerin radyoterapiye üç kat daha duyarlı oldukları bilinmektedir (48, 50). Dolayısı ile cerrahi öncesi yapılan radyoterapi tümöral dokulara daha etkilidir. Ayrıca neoadjuvan radyoterapi tümör tanısı konduktan sonra çok kısa sürede uygulanmaya başlarken, adjuvan radyoterapi yara iyileşme süresi kadar bekleme gereği, postoperatif nekroz süresinin uzaması gibi nedenlerle uzamaktadır. Cerrahi sonrası radyoterapinin gecikmesi olası kalıntı tümöral hücreler varsa bunların yeniden çoğalması ile sonuçlanabilir.

Literatürde preoperatif ve postoperatif radyoterapiyi randomize ve prospektif karşılaştıran az sayıda makaleden biri de Upsala Grubu'nun yaptığı bir çalışmadır (75). Çalışmada neoadjuvan radyoterapi grubunda 45 Gy radyoterapi dozu ile adjuvan radyoterapi grubundaki 60 Gy doz ile aynı lokal kontrol başarısının sağlanabildiği vurgulanmıştır. Bir metaanalizde 11 preoperatif radyoterapi çalışması ve postoperatif radyoterapi çalışması olmak üzere 17 farklı çalışma incelenmiştir (76). Bu meta analizde adjuvan radyoterapi uygulanan grupta lokal nüks %20, neoadjuvan radyoterapi uygulanan grupta %16 olarak bulunmuştur. Verilmiş olan doz miktarı ile alınmış olan yanıt incelendiğinde neoadjuvan radyoterapi grubunun lokal nüksü önlemedeki doz yanıt ilişkisi daha başarılı bulunmuştur. Genelleme yapılırsa neoadjuvan radyoterapi grubu için %15 daha az miktarda doz vermek suretiyle adjuvan tedavi grubuyla aynı başarı sağlanabildiği belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda ortalama takip süresi 25,3 ay (1-57 ay), ortalama yaşam süresi 45,43 (+/- 3,4 ay) olarak bulunmuştur. Lokal nüks 5. ayda bir hastada saptanmış olup postoperatif ilk bir buçuk yıl içinde erken dönemde görülmüştür. Literatürde de lokal nükslerin %85 inin ilk 2 yıl içinde çıktığı vurgulanmakta olduğundan bu durum normal bulunmuştur.

Preoperatif radyoterapiye karşı çıkanların bir düşüncesi de radyoterapi ve sonraki bekleme süresi nedeniyle cerrahi tedavinin gecikmesidir. Bu süre zarfında başlangıçta yokken ortaya çıkabilecek uzak organ metastazlarından korkulmaktadır. Aslında literatürde de belirtildiği gibi bu ortaya çıkan yeni bir metastazdan çok tanı anında görüntülenemeyen bir mikrometastazın görüntülenebilir hale geçmesidir (6). Çalışmamızda hastaların tanı aldıktan sonra ameliyat edilme süresi 12-16 hafta arasında değişmektedir ve çok uzun sayılabilecek bir süre değildir. Bu süre NSABP gibi bazı gruplarda 27 haftaya kadar çıkabilmektedir.

Adjuvan radyoterapi uygulaması yandaşlarının neoadjuvan radyoterapiyi benimseyenlere en çok yaptığı eleştirilerden biri gerekmediği halde bazen erken evre olguların yanlış preoperatif evreleme nedeniyle radyoterapi almasıdır. Bu nedenle tedavi planlaması sırasında klinik evrelemenin doğru şekilde yapılması önem taşımaktadır. Bu amaçla günümüzde endorektal ultrasonografi (ERUS), pelvik endorektal MR ile T ve N evresinde sırasıyla %85-90 ve %74-76 doğruluk oranlarına ulaşılabilmektedir (77).

Rektum kanserinde total mezorektal eksizyon tekniği lokal nüksün azaltılmasını sağlayarak bir köşe taşı oluşturmuştur (37). Preoperatif RT/KRT'nin TME ile birlikte kullanımı lokal nüks sorunu açısından yeni fırsatlar sunmaktadır. Öte yandan RT' nin çeşitli yan etkileri söz konusudur. Neoadjuvan tedaviye tam yanıt veren hastalara nasıl yaklaşılacağı son yıllarda tartışma konusu olmaktadır. Bazı yazarlar seçilmiş olgularda cerrahi tedavi uygulamadan hastaları izleyebilmektedir (78), bazı yazarlar ise bu olgularda lokal eksizyon uygulamaktadırlar (79, 80). Preoperatif KRT sonrası yanıt alınan tümörlerde lokal eksizyon uygulayan bir çalışmada 74 hastanın %15'i neoadjuvan KRT sonrası lokal eksizyon için seçilmiş ve ortalama 55 ay izlemde lokal eksizyon sonrası lokal nüksün olmadığı (1 olguda uzak metastaz geliştiği) bildirilmiştir (79). Kim

ve ark. (80) çalışmalarında neoadjuvan KRT verilen 95 hastanın yanıt alınanlardan 26'sına (%27) lokal eksizyon uygulanmış (9'unda KY, 17'sinde TY), 24 aylık ortalama izlem süresinde 1 hastada lokal nüks geliştiği bildirilmiştir. Habr-Gama ve ark. (81) 118 T1-3 rektum kanseri olgusuna neoadjuvan KRT uygulamışlar, 36 olguda tam yanıt (fizik bakı, radyolojik değerlendirme ve biyopsi sonuçlarına dayanarak) elde etmişlerdir. Bu olguların 30'una cerrahi tedavi uygulanmamış ve ortalama 36 aylık izlem süresinde 28 (%93) olgunun hastaliksız sağ olduğu bildirilmiştir. Aynı yazar grubu 2004 yılında retrospektif bir incelemede preoperatif KRT'ye tam yanıt alınan ve cerrahi uygulanmayan olgularda 5 yıllık hastaliksız sağkalımı %92 ve 5 yıllık genel sağkalımı %100 olarak bildirilmişlerdir (78). Bu seride neoadjuvan KRT sonrası tam yanıt alınan ve cerrahi uygulanan hastalarda 5 yıllık hastaliksız sağkalım %83 ve 5 yıllık genel sağkalım %88 olarak saptanmıştır.

Bizim serimizde histopatolojik tam yanıt elde edilen hastalara cerrahi uygulanmıştır. Biz tam ya da kısmi yanıt alınan hastalarda cerrahi yaklaşımın değiştirilmesi ya da cerrahiden vazgeçilmesi gerektiğini düşünmüyoruz. Öncelikle fizik bakı/rektal tuşe, endoskopi/ biyopsi, ERUS, MR ve PET-BT tümör yanıtını belirlemede etkin yöntemler değildir. Bu yöntemlerle saptanan klinik tam yanıtın patolojik tam yanıt anlamına geldiğini söylemek günümüz koşullarında olanaksızdır (82, 83, 84). İkinci olarak, tümörün rektum duvarından eradike edilmiş olmasının mezorektumda rezidü kanser olmadığı anlamına gelmediği çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir (85, 86, 87). Son olarak da, neoadjuvan KRT'den sonra klinik olarak tam yanıt alındığı düşünülen ve cerrahi uygulanmadan izlenen hastalarda yüksek oranda lokal nüks olabileceği gösterilmiştir. İzlemde olan 10 hastanın 8'inde lokal nüks gelişmiştir.

Lokal ileri evre rektum kanserlerinde lokal kontrolün daha iyi sağlanması için neoadjuvan kemoradyoterapinin gerekliliği artık kabul edilmektedir. Hastalıkta tanı anındaki evreyi düşürebilmek yada tümör boyutlarını küçültüp rezektabiliteyi, sfinkter koruyucu ameliyatlara artırabilmek ve daha temiz cerrahi sınırlar elde edebilmek için uzun kür neoadjuvan kemoradyoterapi ile cerrahi arasında geçen sürenin yeterince uzun, tercihen 6-8 hafta olması gereklidir. Postoperatif histopatolojik değerlendirmede olguların %8-20 'sinde tümör hücresi saptanmamaktadır (patolojik tam yanıt). Ancak, var olan literatür incelendiğinde

rektum kanserinin primer tedavisinin hala cerrahi olduğu, klinik tam yanıtın patolojik tam yanıt anlamına gelmediği ve klinik tam yanıt alınan olgularda da geleneksel cerrahi yaklaşımın geçerli olduğu anlaşılmaktadır.

Olgu sayısı ve takip süresi az olmasına karşın retrospektif değerlendirme sonuçları lokal ileri evre rektum kanserlerinde neoadjuvan kemoradyoterapinin lokal nüksün azaltılmasında etkili olduğunu desteklemektedir.

## SONUÇLAR

Rektum tümörlü hastaların tedavisinde küratif tedavinin temeli cerrahidir. Lokal ileri (T3/T4) ve lenf bezi tutulumu olan (Evre II-III) hastalarda, hastalığın lokal kontrolü ve kür sağlanması açısından istenilen sonuçların elde edilebilmesi için cerrahi tedaviye radyoterapi ve kemoterapinin eklenmesi gerekmektedir.

Lokal ileri ve/veya lenf düğümü tutulumu olan rektum kanseri nedeniyle uzun dönem neoadjuvan kemoradyoterapi (KRT) uygulanan 42 hastada tümörün T ve N evresinde gerileme ve patolojik tam yanıt oranlarını değerlendirdik.

Tedavi öncesi yapılan radyolojik incelemelerde olguların 18 (%42,9)'inde T3, 22 (%52,4)'sinde T4 tümör saptandı; olguların 14 (%33,3)'ünde lenf düğümü metastazı izlenmezken (cN0), 28 olguda (%66,7) lenf düğümü metastazı saptandı (cN+). Neoadjuvan KRT sonrası olguların 6 (%14,3)'sında patolojik tam yanıt elde edildi ve 36 (%85,7) olguda TG, 17 (%40,5) NG, 30 (%71,4) olguda KY izlendi.

Neoadjuvan tedaviye yanıt ile tümör yerleşimi ve sfinkter koruyucu cerrahi uygulanabilirliği arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. (P>0.05).

Toplam 42 hastanın 1 (%2,4)'inde lokal rekürrens gözlemlendi.

Olguların ortalama 25,3 ay takip süresinde ortalama yaşam süresi 45,4 ay, 1 yıllık sağ kalım %78 olarak bulundu.

Neoadjuvan KRT uygulanan hastaların büyük bir kısmında tümörde boyut ve/veya evre gerilemesi sağlanabilmektedir. Evre gerilemesi, sfinkter koruyucu cerrahi uygulanabilirliğini arttırmamaktadır. Rezeke edilebilir rektum kanserlerinin primer tedavisi hala cerrahidir.



## KAYNAKLAR

- 1- Willet CG, Badizadegan K, Ancukiewicz M, et al. Prognostic factors in stage T3N0 rectal cancer: do all patients require postoperative pelvic irradiation and? *Dis Colon Rectum* 1999;42:167-173
- 2- Madoff RD. Chemoradiotherapy for rectal cancer- when, why and how? *N Engl J Med* 2004; 351: 1790-1792
- 3- Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N, et al. Enhancement of radiation – induced downstaging of rectal cancer by fluorouracil and high dose leucovorin chemotherapy. *J Clin Oncol* 1992; 10: 79-84
- 4- Kim JS, Hur H, Kim NK, et al. Oncologic outcomes after radical surgery following preoperative chemoradiotherapy for locally advanced lower rectal cancer: abdominoperineal resection versus sphincter-preserving procedure. *Ann Surg Oncol.* 2009 May;16(5):1266-73.
- 5- Holm T, Singnomklao T, Rutqvist LE, Cedernark B. Adjuvantpreoperative radiotherapy in patients with carcinoma: Adverse effects long term follow-up of two randomised trials. *Cancer* 1996; 78: 968-976.
- 6- Hyams DM, Mamounas EP, Petrelli N, Wicjerham L, Fisher B. A clinical trial to evaluate the worth of preoperative multimodality therapy in patients with operable carcinoma of the rectum: A progress report of national adjuvant breast and bowel project protocol R-03. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 131-139.
- 7- Bosset JF, Magnin V, Maingon P, et al. Preoperative radiochemotherapy in rectal cancer: long-term results of a phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 323-327
- 8- Rodel C, Martus P, Papadoupolos T, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8688
- 9- Swedish Rectal Cancer Trial: Local recurrence rate in a randomized multicentre trial of preoperative radiotherapy compared with operation alone in resectable rectal carcinoma. *Eur J Surg* 1996; 162: 397-402.

- 10- Braendengen M, Tveit KM, Berglund A, et al. Randomized phase III study comparing preoperative radiotherapy with chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3687
- 11- Mohiuddin M, Regine WF, John WJ, Hagihara PF. Preoperative chemoradiation in fixed distal rectal cancer: dose time factors for pathological complete response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 883-888.
- 12- Janjan NA, Khoo VS, Abbruzzese J, et al. Tumor down-staging and sphincter preservation with preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 1027
- 13- Mathis KL, Nelson H, Pemberton JH, et al. Unresectable colorectal cancer can be cured with multimodality therapy. *Ann Surg* 2008; 248: 592
- 14- Wheeler JM, Dodds E, Warren BF, et al. Preoperative chemoradiotherapy and total mesorectal excision surgery for locally advanced rectal cancer: correlation with rectal cancer regression grade. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 2025-2031
- 15- Van Cutsem E, Dicato M, Haustermans K, et al. The diagnosis and management of rectal cancer: expert discussion and recommendations derived from the 9th World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2007. *Ann Oncol* 2008; 19 Suppl 6: vii-8
- 16- Williams PL, Warwick R, Dyson M, Bannister LH (eds). *Gray's Anatomy*, 37th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, pp. 1774-1787, 1989.
- 17- Konerding MA, Heintz A, Huhn P, Junginger T. Rectal carcinoma. Optimizing therapy by knowledge of anatomy with special reference to the mesorectum. *Zentralbl Chir*; 124; 413-417, 1999
- 18- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T and Thun MJ. *Cancer Statistics* 2008. *CA Cancer J Clin*; 58: 71-96, 2008.
- 19- Steele GD, *Adenocarcinoma Of The Colon And Rectum*; Chapter 11; In. (ed) Zuidema GD: *Sheckelford's Surgery of The Alimentary Tract*; Volume IV; WB Saunders Company; 124-139, 1996.

- 20- Willent WC, Stamfer MJ, Colditz G, et al; Relation Of Meat, Fat And Fiber Intake To Risk Of The Colon Cancer In A Prospektif Study Among Women; New England Journal Of Medicine; 323; 1664-1672, 1990.
- 21- Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. N Engl J Med; 348 (10): 919-932, 2003
- 22- Potter J.D., Slattery M.L. at all. Colon Cancer: A Review of the Epidemiology Epidemiol Rev.1993; 15: 499-545
- 23- Langholz E, Munkholm P., Binder V, —Colorectal Cencer Risk and Mortality in Patients with Ülcerative Colitis Gastroenterology Vol: 103:1992: 1444-1451
- 24- Petras R.E., Mir-Madjlessi S.H., Farmer R.G. —Crohn's Disease and intestinal Carcinoma, Gastroenterology Vo:93; 1987; 1301-1314
- 25- Alemdaroğlu K. AkÇALI T, Buğra D; Kolon Rektum ve anal bölge hastalıkları 2. Baskı. Turk kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği; İstanbul, 2004 S;21-30, s33-38, s477-486
- 26- Beets-Tan RG, Beets GL. Rectal cancer: review with emphasis on MR imaging. Radiology. 2004; 232:335-46.
- 27- Kwok H, Bissett IP, Hill GL. Preoperative staging of rectal cancer. Int J Colorectal Dis. 2000; 15:9-20. Review
- 28- Heriot A.G., Grundy A., Kumar D., "Preoperative Staging of Rectal Carcinoma", British Journal of. Surgery No:86, 1999; 17-28
- 29- Yeung JM, Ferris NJ, Lynch AC, Heriot AG. Preoperative staging of rectal cancer. Future Oncol. 2009 ; 1295-306
- 30- Beets-Tan RG, Beets GL, Vliegen RF, Kessels AG, Van Boven H, De Bruine A, von Meyenfeldt MF, Baeten CG, van Engelshoven JM. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging in Prediction of Tumourfree Resection Margin in Rectal Cancer Surgery. Lancet; 357: 497-504, 2001.
- 31- AJCC 7th Edition
- 32- Minsky BD, Cohen AM, Enker WE. Adjuvant postoperative radiation therapy for resectable cancer. Radiat Med.1991; 9:153.

- 33- Adam IJ, Mohamdee MO, Martin IG, et al. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet* 1994;344:707
- 34- Hall NR, Finan PJ, al-Jaberi T, et al. Circumferential margin involvement after mesorectal excision of rectal cancer with curative intent. Predictor of survival but not local recurrence? *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 979.
- 35- MacFarlane JK, Ryall RDH, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1993; 341: 457
- 36- Martling AL, Holm T, Rutqvist LE, Moran BJ, Heald RJ, Cedemark B. Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. Stockholm Colorectal Cancer Study Group, Basingstoke Bowel Cancer Research Project. *Lancet*; 356: 93-96, 2000.
- 37- Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet*;1:1479-1482, 1986.
- 38- Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, Norstein J, Eide TJ, Myrvold HE, Soreide O. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg*; 89: 327-334, 2002.
- 39- Nelson H, Petrelli N, Carlin A, et al. Guidelines 2000 for Colon and Rectal Cancer Surgery. *J Natl Cancer Inst*;93:583-96, 2001.
- 40- Marks J.H., Valsdottir EB, Rather AA, Nweze IC, Newman DA, Chernick MR. Fewer than 12 lymph nodes can be expected in a surgical specimen after high-dose chemoradiation therapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2010; 53: 1023-1029
- 41- Yıldız F. Rektum kanserinde preoperatif adjuvan tedavi. *Hematoloji-Onkoloji* 2004; 6: 99-103.
- 42- Gastrointestinal Tumor Study Group. Survival after postoperative combination treatment of rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 324: 709-715.
- 43- Swedish Rectal Cancer Trial: Local recurrence rate in a randomised multicentre trial of preoperative radiotherapy compared with operation alone in resectable rectal carcinoma. *Eur J Surg* 1996; 162: 397-402.

- 44- Swedish Rectal Cancer Trial: Initial report from a Swedish multicentre study examining the role of preoperative irradiation in the treatment of patients with resectable rectal carcinoma. *Br J Surg* 1993; 80: 1333-1336.
- 45- Gerard AG, Buyse M, Nordlinger B, Loygue J. Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer: Final results of a randomized study of the organisation for research and treatment of cancer (EORTC). *Ann surg* 1988; 208: 606-614.
- 46- Higgins GA, Humphrey EW, Dwight RW. Preoperative radiation and surgery of rectum: Veterans administration surgical oncology group trial II. *Cancer* 1986; 58: 352-359.
- 47- Francois Y, Nemoz CJ, Baulireux J ve ark. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sfinkter sparing surgery for rectal cancer. The Lyon R90-02 randomized trial. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2396-2403
- 48- Willet CG, Tepper JE. Adjuvant therapy for colon and rectal cancer. *Seminars in Radiation Oncology* 1993; 3:13-64.
- 49- Dahl O, Thunold J, Horn A, Morild I. Low-dose preoperative radiation postpones recurrences in operable rectal cancer: Results of a randomized multicenter trial in western Norway. *Cancer* 1990; 66: 2286-2294.
- 50- Gunderson LL: *Clinical radiation oncology* 1st ed. Gunderson LL, Tepper JE (eds). Philadelphia: Churchill Livingstone, 2001: 731-743.
- 51- Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 638-646.
- 52- Bosset JF, Collette L, Calais G, et al; EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 1114-1123.
- 53- Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, 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: 4620-4625

- 54- Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731-1740.
- 55- Garcia-Aguilar J, Herná'ndez de Anda E, Sirivongs P, Lee SH, Madoff RD, Rothenberger DA. A pathologic complete response to preoperative chemoradiation is associated with lower local recurrence and improved survival in rectal cancer patients treated by mesorectal excision. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 298–304.
- 56- Iol NG, Luk IS, Yuen ST. Surgical lateral clearance margins in resected rectal carcinomas: A multivariate analysis of clinicopathologic features. *Cancer* 1993; 71:1972-1976.
- 57- Quirke P, Durdey P, Dixon MD. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection: Histopathological study of lateral tumor spread and surgical excision. *Lancet* 1986; 1: 996-999.
- 58- Frykholm GJ, Páhlman L, Glimelius B. Combined chemo- and radiotherapy vs. radiotherapy alone in the treatment of primary, nonresectable adenocarcinoma of the rectum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 427-434.
- 59- Vestermark LW, Jacobsen A, Qvortrup C, et al. Long-term results of a phase II trial of high-dose radiotherapy (60 Gy) and UFT/l-leucovorin in patients with non-resectable locally advanced rectal cancer (LARC). *Acta Oncol* 2008; 47: 428-433.
- 60- Wong RK, Tandan V, De Silva S, Figueredo A. Pre-operative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2): CD002102.
- 61- Buroker T, Nigro N, Correa J, Vaitkevicius VK, Samson M, Considine B. Combination preoperative radiation and chemotherapy in adenocarcinoma of the rectum: preliminary report. *Dis Colon Rectum* 1976;19: 660–663.
- 62- Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N, et al. Efficacy of preoperative 5-FU, high dose leucovorin, and sequential radiation therapy for unresectable rectal cancer. *Cancer* 1994; 73: 273–280.

- 63- Biondo S, Navarro M, Marti-Rague J, et al. Response to neoadjuvant therapy for rectal cancer: influence on long-term results. *Colorectal Dis* 2005; 7: 472-479.
- 64- Devine RM, Dozois RR. Surgical management of locally advanced adenocarcinoma of the rectum. *World J Surg* 1992; 16: 486-489.
- 65- Minsky BD, Cohen AM, Enker WE, Bass J. Preoperative 5-FU, low-dose leucovorin and radiation therapy for locally advanced and unresectable rectal cancer. *Int J Oncol Biol Phys* 1997; 37: 289-295.
- 66- Janjan NA, Crane C, Feig BW ve ark. Improved overall survival among responders to preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Am J Oncol* 2001; 2: 107-112.
- 67- Overgaard M, Overgaard J, Sell A. Dose response relationship for radiation therapy of recurrent residual and primarily inoperable rectal cancer. *Radiother Oncol* 1984; 1: 217-225
- 68- Marjinen CAM, Nagtegaal ID, Kranenbarg EK, Hermans J, Veide CJH, Leer JWH. No downstaging after short-term preoperative radiotherapy in rectal cancer patients. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1976-1984.
- 69- Mohuiddin M, Ahmad N, Marks G. A selective approach to adjunctive therapy for rectal cancer of the rectum. *Int J Oncol Biol Phys* 1993; 27:765-772. 45
- 70- Marks G, Mohuiddin M, Eltan A, Masoni L, Rakinic J. High dose preoperative radiation and radical sphincter-preserving surgery for rectal cancer. *Arch Surg* 1991; 126: 1534-1540.
- 71- Bujko K, Kepka L, Michalski W, Nowacki MP. Does rectal cancer shrinkage induced by preoperative radio(chemo)therapy increase the likelihood of anterior resection? A systematic review of randomised trials. *Radiother Oncol* 2006; 80: 4-12.
- 72- Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. *Radiother Oncol* 2004; 72: 15-24.

- 73-Bozzetti F, Baratti D, Andreola S, et al. Preoperative radiation therapy for patients with T2-T3 carcinoma of the middle-to-lower rectum. *Cancer* 1999; 86: 398-404.
- 74-Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg* 2004; 240: 711-717.
- 75-Jansson G, Glimelius B, Pahlman L. Preoperative or postoperative irradiation adenocarcinoma of the rectum:Final treatment results of a randomized trial and evaluation of late secondary affect. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 564-572.
- 76-Glimelius B, Isacson U, Jung B, Pahlman L. Radiotherapy in addition to radical surgery in rectal cancer: Evidence for a dose-response effect favoring preoperative treatment. *Int J Radiat Oncol* 1997; 37:281-287.
- 77-Halefoglou AM, Yildirim S, Avlanmis O, Sakiz D, Baykan A. Endorectal ultrasonography versus phased-array magnetic resonance imaging for preoperative staging of rectal cancer. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3504-3510.
- 78-Schell SR, Zlotecki RA, Mendenhall WM, Marsh RW, Vauthey JN, Copeland EM 3rd. Transanal excision of locally advanced rectal cancers downstaged using neoadjuvant chemoradiotherapy. *J Am Coll Surg* 2002; 194: 584-590.
- 79-Kim CJ, Yeatman TJ, Coppola D, et al. Local excision of T2 and T3 rectal cancers after downstaging chemoradiation. *Ann Surg* 2001; 234: 352-358.
- 80-Habr-Gama A, de Souza PM, Ribeiro U Jr, et al. Low rectal cancer: impact of radiation and chemotherapy on surgical treatment. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 1087-1096.
- 81-Hiotis SP, Weber SM, Cohen AM, et al. Assessing the predictive value of clinical complete response to neoadjuvant therapy for rectal cancer: an analysis of 488 patients. *J Am Coll Surg* 2002; 194: 131-135.



- 82- Guillem JG, Chessin DB, Shia J, et al. Clinical examination following preoperative chemoradiation for rectal cancer is not a reliable surrogate end point. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3475-3479.
- 83- Chen CC, Lee RC, Lin JK, Wang LW, Yang SH. How accurate is magnetic resonance imaging in restaging rectal cancer in patients receiving preoperative combined chemoradiotherapy? *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 722-7228.
- 84- Capirci C, Rubello D, Chierichetti F, et al. Restaging after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal adenocarcinoma: role of F18-FDG PET. *Biomed Pharmacother* 2004; 58: 451-457.
- 85- Zmora O, Dasilva GM, Gurland B, et al. Does rectal wall tumor eradication with preoperative chemoradiation permit a change in the operative strategy? *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 1607-1612.
- 86- Stipa F, Zerneck A, Moore HG, et al. Residual mesorectal lymph node involvement following neoadjuvant combined-modality therapy: rationale for radical resection? *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 187-191.
- 87- Nakagawa WT, Rossi BM, de O Ferreira F, et al. Chemoradiation instead of surgery to treat mid and low rectal tumors: is it safe? *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 56