



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ

RADYASYON ONKOLOJİSİ KLİNİĞİ

**LOKAL İLERİ REKTUM KANSERİNDE
NEOADJUVAN KEMORADYOTERAPİ VE
TOTAL NEOADJUVAN TEDAVİ
SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Aysun ARSLANTAŞ ERKEN



TC.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ KLİNİĞİ

LOKAL İLERİ REKTUM KANSERİNDE
NEOADJUVAN KEMORADYOTERAPİ VE TOTAL
NEOADJUVAN TEDAVİ SONUÇLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Aysun ARSLANTAŞ ERKEN

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Selvi DİNÇER
TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/ 2024

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜRLER

Ciddi emek ve özveri ile hazırladığım uzmanlık tezimin hazırlık sürecinde bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, görüşleriyle beni destekleyen, asistanlık sürecimde desteğini esirgemeyen kıymetli tez danışmanım Doç. Dr. Selvi Dinçer' e şükranlarımı sunuyorum.

Radyasyon onkolojisi asistanlık serüvenimin ilk gününden son gününe kadar her zaman yanımda olan, engin tecrübeleri ile yoluma ışık tutan ve desteğini her daim hissettiren, kendisini tanıdığım için kendimi çok şanslı hissettiğim değerli abim ve mentörüm Uzm. Dr. Bekir Eren' e sonsuz minnettarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan başta kliniğimiz eğitim ve idari sorumlusu Doç Dr Berna Akkuş Yıldırım olmak üzere, değerli hocalarım Uz. Dr. Süleyman Altın, Uzm. Dr. Ferdi Aksaray, Doç. Dr. Tanju Berber, Doç. Dr. Necla Gürdal, Uzm. Dr. Özge Kandemir, Doç. Dr. Binnur Yılmaz, Uzm. Dr. Yakup Büyükpolat, Uzm. Dr. Halil Akbörü' ye; kliniğimizin değerli fizik uzmanlarından başta Koray Erdoğan, Asuman Öztaş, Pınar Boydak, Esen Yılmaz, Oya Güneyli, İbrahim Meral ve Yunus Saralı olmak üzere tüm fizik uzmanı arkadaşlarıma ve tecrübesiyle ve özverili çalışmasıyla her zaman örnek olan başta Adem Coşkun ve Gökçe Coşkun olmak üzere birlikte çalışmaktan keyif aldığım değerli radyoterapi teknisyeni çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunuyorum.

Dostluğuyla bana güç veren, motivasyon kaynağım, dünyaya farklı bir pencereden bakmamı sağlayan ve her zaman akılcı davranarak hayatıma yön veren canım arkadaşım Dr. Ezgi Doğa Akaoğlu Curan' a sonsuz teşekkür ve sevgilerimi iletiyorum.

Zorlu tez hazırlık sürecinde desteklerini esirgemeyen değerli arkadaşlarım Dr. Gülnihal Öncü, Dr. Baver Tütün ve Elif Karaçam başta olmakla birlikte, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm radyasyon onkoloji kliniği asistanlarına ve çalışanlarına, her zaman desteğini hissettiğim Okan Akbaba, Yeşim Dağcı ve Kibriye Bulut' a teşekkürlerimi iletiyorum.

Bu uzun ve zorlu yolculukta, sevgisi, sabrı ve desteğiyle daima yanımda olan, varlıklarıyla bana güç veren ve benimle bu başarıyı paylaşan canım aileme en derin teşekkürlerimi sunuyorum.

Hayallerimin peşinden giderken her daim yanımda olan, bana sağladıkları güven ve sevgiyle bu başarının temellerini atan sevgili annem Şükriye Arslantaş ve sevgili babam Mahir Arslantaş'a minnettarım. Onların inancı ve sevgisi, her engeli aşmamda en büyük motivasyon kaynağım oldu.

Hayatımın her anında yanımda olan ve beni her zaman daha iyiye yönelten canım kardeşlerim Aykut Arslantaş ve Alper Arslantaş'a sonsuz teşekkür ederim.

Hayatımı güzel kılan, hep arkamda duran, motivasyon kaynağım biricik eşim Dr. Burak Erken 'e ve sayesinde bambaşka bir dünyanın kapısını araladığım, hayatıma renk katan canım kızım Deren Erken' e teşekkürlerin en özelini sunuyorum.

Aysun Arslantaş Erken

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜRLER.....	i-ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR.....	iv-viii
TABLolar LİSTESİ.....	ix-x
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xi
ÖZET.....	1-2
ABSTRACT.....	3-4
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	5-6
2. GENEL BİLGİLER.....	7-35
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	36-47
4. BULGULAR.....	48-69
5. TARTIŞMA.....	69-79
6. SONUÇ.....	79
REFERANSLAR.....	80-93

KISALTMALAR

AJCC	: American Joint Committee on Cancer
APN	: Apikal lenf nodu
APR	: Abdomino pelvik rezeksiyon
BRAF	: B-raf proto-oncogene gene
CRM	: Çevresel rezeksiyon sınırı
CEA	: Karsinoembriyonik antijen
CT	:Bilgisayarlı tomografi
CTV	: Klinik hedef hacim
cCR	: Klinik tam yanıt
CDX2	: Caudal type homeobox transcription factor 2
CSS	: Kanser spesifik sağkalım
DAG	: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme
DFS	: Hastalıksız sağkalım
DM	: Uzak metastaz
DMFS	: Uzak metastazsız sağkalım
ECOG	: The eastern cooperative oncology group

EGFR	: Epidermal growth factor receptor
EMVI	: Ekstramural vasküler invazyon
EORTC	: European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESMO	: Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği
FR	: Fraksiyon
5-FU	: 5-fluorouracil
GTV	: Gros tümör hacmi
Gy	: Gray
IMRT	: Yoğunluk ayarlı radyoterapi
ITC	: İzole tümör hücresi
KRAS	: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue
KRK	: Kolorektal kanser
KT	: Kemoterapi
KRT	: Eş zamanlı kemoradyoterapi
LN	: Lenf nodu
LAR	: Low anterior rezeksiyon
LARC	: Lokal ileri rektum kanseri

LC	: Lokal kontrol
LRR	: Lokorejyonel rekürrens
LVI	: Lenfovasküler invazyon
LR	: Lokal rekürrens
LRFS	: Lokal rekürrenssiz sağkalım
LVI	: Lenfovasküler invazyon
LR	: Lokal rekürrens
LRFS	: Lokal rekürrenssiz sağkalım
LYM	: Lenfosit
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
mrTRG	: MRG tümör regresyon derecesi
MRF	: Mezorektal fasya
MSI	: Mikrosatellit instabilite
M	: Uzak metastaz
MFS	: Metastazsız sağkalım
N	: Lenf nodu tutulumu
ypN	: Neoadjuvan tedavi sonrası nodal durum

NCCN	: The National Comprehensive Cancer Network
NAT	: Neoadjuvan tedavi
NAKRT	: Uzun süreli neoadjuvan kemoradyoterapi
NEU	: Nötrofil
NRAS	: Neuroblastoma rat sarcoma viral oncogene
OAR	: Organ at risk
OS	: Genel sağkalım
OX	: Oxaliplatin
PET-CT	: Pozitron emisyon tomografisi- Bilgisayarlı tomografi
PNI	: Perinöral invazyon
pCR	: Patolojik tam yanıt
PLT	: Platelet
PTV	: Planlanan hedef hacim
TP53	: Tumor protein P53
RFS	: Relapssız sağkalım
RTOG	: Radyoterapi onkoloji grubu
RT	: Radyoterapi

SCRT	: Kısa süreli radyoterapi
SiM-CT	: Simülasyon bilgisayarlı tomografisi
T	: Tümör invazyon derinliği
ypT	: Neoadjuvan tedavi sonrası tümör invazyon derinliği
TIL	: Dokuyu infiltrate eden lenfositler
TME	: Total mezorektal eksizyon
TRG	: Tümör regresyon grade
TNT	: Total neoadjuvan tedavi
VMAT	: Volumetrik ark tedavisi
WW	: İzle ve bekle yaklaşımı
WBC	: White blood count

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1a	: Radyolojik TNM Evrelemesi	15-16
Tablo 1b	: Klinik TNM Evrelemesi	17-18
Tablo 2	: Radyolojik Tümör Regresyon Derecelendirme (MRG-TRG)	29
Tablo 3	: Patolojik Tümör Regresyon Derecelendirme Sistemleri	35
Tablo 4	: Risk Altındaki Organ Doz Limitleri	43
Tablo 5	: RTOG / EORTC Akut Radyasyon Toksisite Skorum Kritepleri	45
Tablo 6	: RTOG / EORTC Kronik Radyasyon Toksisite Skorum Kritepleri	46
Tablo 7	: Hastalara Ait Sosyodemografik ve Klinik Özellikler	49-50
Tablo 8	: Tedavi Yöntemlerine Göre Yanıt Değerlendirilmesi	51
Tablo 9	: pCR ile Klinik Değişkenlerin Karşılaştırılması	52-53
Tablo 10	: cCR ile Klinik Değişkenlerin Karşılaştırılması	53-54
Tablo 11	: Çeşitli Parametrelerin Sağkalımı Öngörmedeki Gücünün Değerlendirilmesi	55
Tablo 12	: Çeşitli Parametrelerin PFS Öngörmedeki Gücünün Değerlendirilmesi	55
Tablo 13	: Çeşitli Parametrelerin DM Öngörmedeki Gücünün Değerlendirilmesi	55
Tablo 14	: Çeşitli Parametrelerin LR Öngörmedeki Gücünün Değerlendirilmesi	56
Tablo 15	: Tedavi Yöntemi ve Tedavi Yanıtına Göre OS Verileri	57

Tablo 16	: NAKRT ve TNT Grubundaki Hastalara Ait OS ve İlişkili Parametrelerin Değerlendirilmesi	58-59
Tablo 17	: Tedavi Yöntemi ve Tedavi Yanıtına Göre DFS Verileri	60
Tablo 18	: NAKRT ve TNT Grubundaki Hastalara Ait DFS ve İlişkili Parametrelerin Değerlendirilmesi	61
Tablo 19	: Tedavi Yöntemi ve Tedavi Yanıtına Göre LRFS Verileri	62
Tablo 20	: NAKRT ve TNT Grubundaki Hastalara Ait LRFS ve İlişkili Parametrelerin Değerlendirilmesi	63
Tablo 21	: Tedavi Yöntemi ve Tedavi Yanıtına Göre DMFS Verileri	65
Tablo 22	: NAKRT ve TNT Grubundaki Hastalara Ait DMFS ve İlişkili Parametrelerin Değerlendirilmesi	65-66
Tablo 23	: NAKRT ve TNT Grubundaki Hastalara Ait Erken ve Geç Dönem Toksisite Değerlendirilmesi	67
Tablo 24	: NAKRT ve TNT Grubundaki Hastalara ait Uzak Metastaz Değerlendirilmesi	68

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1	: Rektum Anatomisi, Sagittal Görünüm	9
Şekil 2	: Rektum Anatomisi, Koronal Görünüm	9
Şekil 3	: Rektum ve Periton İlişkisi	10
Şekil 4	: Rektumun Arteriyel Dolaşımı	11
Şekil 5	: Rektumun Venöz Dolaşımı	12
Şekil 6	: NAT Öncesi ve Sonrası Evrelemede Şüpheli Lenf Nodu Kriterleri	32
Şekil 7	: NAKRT ve TNT Grubundaki Hastalara ait Genel Sağkalım Eğrisi	57
Şekil 8	: NAKRT ve TNT Grubundaki Hastalara ait DFS Eğrisi	60
Şekil 9	: NAKRT ve TNT Grubundaki Hastalara ait LRFS Eğrisi	62
Şekil 10	: NAKRT ve TNT Grubundaki Hastalara ait DMFS Eğrisi	64

ÖZET

LOKAL İLERİ REKTUM KANSERİNDE NEOADJUVAN KEMORADYOTERAPİ VE TOTAL NEOADJUVAN TEDAVİ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Giriş ve Amaç: Bu retrospektif kohort çalışmasının amacı, lokal ileri evre rektum kanseri (LARC) tanılı hastalarda, neoadjuvan kemoradyoterapi (NAKRT) ve total neoadjuvan tedavi (TNT) yaklaşımlarının sağkalım ve tedavi yanıtı üzerindeki etkilerini incelemektir. Ayrıca, nüks ve metastaz riski yüksek olan hastaları tespit etmek, optimal tedaviyi planlama konusunda fayda sağlayacak prognostik faktörleri belirlemek ve LARC tanısı almış hastalarda daha kişiselleştirilmiş ve hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlamak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2016- Aralık 2023 tarihleri arasında LARC tanısı alan hastalar multidisipliner tümör konseyinde değerlendirilmiştir. cT3N0-1M0 olan hastalara NAKRT uygulanırken; T4N0-2M0, tümör yükü fazla ve yüksek riskli (N2, EMVI+, MRF+, bulky hastalık, tümör depoziti, budding) olan hastalara TNT uygulanmıştır. NAKRT kolunda KT ile eş zamanlı uzun süreli RT± adjuvan KT şeması uygulanırken; TNT kolunda ise KT ile eş zamanlı uzun süreli RT + indüksiyon/konsolidasyon KT uygulanmıştır. Hastaların tedavi öncesi ve sonrasında klinik, patolojik ve radyolojik verileri karşılaştırılarak tedavi yanıtları ve sağkalım sonuçları analiz edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya, LARC tanısı almış 171 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 95(%55,6)'ine NAKRT uygulanırken; 76(%44,4)'sına TNT uygulanmıştır. Median takip süresi 44,92±22,00 aydır. TNT uygulanan hasta grubunda NAKRT' ye kıyasla OS

oranları anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0.0489$). R0 cerrahi, LVI negatifliği, PNI negatifliği ve düşük ypT evresine sahip olma OS için olumlu prognostik faktörler olarak saptanmıştır. pCR insidansı TNT kolunda %39,5 iken, NAKRT kolunda %30,5 olarak bulunmuştur. PNI negatif, LVI negatif ve grade 1-2 olan tümörlerde pCR' nin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. TNT ile pCR ve/veya cCR elde edilen hastalarda, pCR/cCR olmayan hastalara kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha iyi DFS ve DMFS gösterilmiştir (sırasıyla $p=0,018/p=0,030$ ve $p=0,007/0,003$). TNT ve NAKRT ile benzer LRFS elde edilirken; pCR elde edilen hastalarda tedavi modalitesinden bağımsız olarak daha uzun LRFS saptanmıştır. PNI ve/veya LVI negatif olması; OS, DFS, LRFS, DMFS, pCR ve cCR'yi istatistiksel anlamlı olarak artırmış olup olumlu prognostik faktörler olarak tespit edilmiştir.

Sonuç: TNT, LARC tanılı hastalarda NAKRT' ye kıyasla OS avantajı sağlamaktadır; özellikle LVI ve PNI negatif olan, düşük ypT evresine sahip ve R0 cerrahi uygulanan hastalarda bu avantaj daha belirgin hale gelmektedir. pCR elde edilen hastalarda daha uzun DFS, DMFS ve LRFS saptanmış olup, pCR elde edilmesinin prognozu olumlu etkilediği gösterilmiştir. Ayrıca, PNI ve/veya LVI negatif olması tüm sağkalım analizleri (OS, DFS, LRFS, DMFS) ve tedavi yanıtı için olumlu prognostik faktörler olarak tespit edilmiştir. Gelecekte yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç olmakla birlikte, mevcut veriler TNT 'nin klinik pratiğe entegrasyonunu desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Total neoadjuvan tedavi, neoadjuvan kemoradyoterapi, lokal ileri rektum kanseri

ABSTRACT

COMPARISON OF NEOADJUVANT CHEMORADIOOTHERAPY AND TOTAL NEOADJUVANT TREATMENT OUTCOMES IN LOCALLY ADVANCED RECTAL CANCER

Introduction and Objective : This retrospective cohort study aimed to evaluate the effects of neoadjuvant chemoradiotherapy (NACRT) and total neoadjuvant therapy (TNT) on survival and treatment response in patients with locally advanced rectal cancer (LARC). Additionally, we realized to identify the patients with high risk characteristics of recurrence and metastasis, explore prognostic factors useful for planning optimal treatment, and contribute to the development of personalized treatment and targeted strategies for LARC management.

Materials and methods: Patients diagnosed with LARC between January 2016 and December 2023 were evaluated by a multidisciplinary tumor council. Those with T3N0-1M0 received NACRT, while patients with T4N0-2M0 and high-risk features (N2, EMVI+, MRF+, bulky disease, tumor deposits, or budding) received TNT. The NACRT group underwent long-course fractionated radiotherapy (RT) with concurrent chemotherapy (CT), with or without adjuvant CT. The TNT group received long-course RT with concurrent CT and additional induction or consolidation CT. Treatment responses and survival outcomes were analyzed by comparing clinical, pathological, and radiological data before and after the treatment.

Results: A total of 171 patients with LARC were included in the study, with 95 (55.6%) receiving NACRT and 76 (44.4%) undergoing TNT. The patients treated with TNT were associated with significantly higher overall survival (OS) rates ($p=0.0489$) compared to NACRT. Positive prognostic factors for OS included R0 resection, absence of

lymphovascular invasion (LVI), absence of perineural invasion (PNI), and low ypT stage ($p<0.05$).

The pathological complete response (pCR) rate was 39.5% in the TNT group and 30.5% in the NACRT group. Higher pCR rates were observed in tumors with no PNI, no LVI, and grade 1-2 differentiation. Patients achieving pCR or clinical complete response (cCR) with TNT had significantly better disease-free survival (DFS) and distant metastasis-free survival (DMFS) compared to those without pCR/cCR ($p=0.018/p=0.030$ and $p=0.007/0.003$, respectively). While local recurrence-free survival (LRFS) was similar between TNT and NACRT, patients with pCR demonstrated prolonged LRFS regardless of treatment modality. Negative PNI and/or LVI significantly improved OS, DFS, LRFS, DMFS, pCR, and cCR rates and were identified as favorable prognostic factors.

Conclusion: TNT provides a survival advantage over NACRT in patients with LARC, particularly in those with LVI-negative, PNI-negative, and low ypT stage, as well as those undergoing R0 resection. Achieving pCR is associated with improved DFS, DMFS, and LRFS, leading to a more favorable prognosis. Negative PNI and/or LVI were found to be favorable prognostic factors across all survival and treatment response metrics. While prospective studies are necessary to confirm these findings, current data support the incorporation of TNT into clinical practice for high-risk LARC patients.

Keywords: Total neoadjuvant treatment, neoadjuvant chemoradiotherapy, locally advanced rectal cancer

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kolorektal kanser (KRK), dünya genelinde kanserle ilişkili ölümlerin ikinci en sık nedeni olup, tüm kanser vakalarının yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır. Rektum kanseri ise KRK vakalarının %25'inden sorumlu olup, morbidite ve mortalite açısından ciddi bir sağlık sorunu teşkil etmektedir. Rektum kanserinde tedavi stratejileri; tümörün evresi, histopatolojik özellikleri ve hastanın performans durumuna (ECOG) göre değişkenlik göstermektedir. Lokal ileri evre rektum kanseri (LARC) tanısı almış hastalarda, standart tedavi yaklaşımı, neoadjuvan kemoradyoterapi (NAKRT) ile başlayan ve sonrasında total mezorektal eksizyon (TME) ve adjuvan kemoterapi (KT) kombinasyonunu içeren multimodal tedavi protokolüdür.

NAKRT'nin temel amacı, cerrahi öncesi tümör evresinde ve boyutunda küçülme sağlayarak temiz cerrahi sınır (R0 cerrahi) şansını artırmak, lokal rekürrens (LR) ve uzak metastaz (DM) riskini azaltmak ve genel sağkalımı (OS) iyileştirmektir. Ancak, standart NAKRT yaklaşımında cerrahi komplikasyonlar ve postoperatif hasta uyumunun zorlaşması, adjuvan KT'nin uygulanabilirliğini zorlaştırmakta ve planlanan tedavi protokollerinin tamamlanmasını engelleyebilmektedir. Ayrıca, standart NAKRT'ye rağmen yüksek DM ve LR insidansının devam etmesi, özellikle yüksek riskli hastalarda daha yoğun tedavi modalitelerinin araştırılmasına yol açmıştır (1). Bu bağlamda, KT ve KRT'nin neoadjuvan dönemde birlikte verildiği, tedavi yanıtını ve prognozu iyileştirmeyi hedefleyen total neoadjuvan tedavi (TNT) yaklaşımı geliştirilmiştir.

LARC tanılı hastalarda neoadjuvan KT ile oksijenize tümör dokusunu hedefleyerek; tümör evresinde azalma sağlanması, R0 cerrahi elde edilmesi, ileostomi gereksiniminin azaltılması ve anal sfinkter korunma oranlarının iyileştirilmesi amaçlanmaktadır. Aynı zamanda, mikrometastazların erken dönemde eradike edilmesine olanak tanıyarak DM, LR ve OS oranlarında iyileşme hedeflenmektedir. Neoadjuvan dönemde KT'nin uygulanması cerrahi komplikasyonlara bağlı tedavi gecikmelerinin önüne geçilmesi ve hastanın en kısa sürede onkolojik tedaviye başlamasını mümkün kılmıştır. Neoadjuvan tedaviler (NAT) sonrası elde edilen tümör yanıt oranı, prediktif ve prognostik açıdan önem arz etmektedir. NAT sonrası patolojik tam yanıt (pCR) veya

klirik tam yanıt (cCR) sağlanan hastalarda, parsiyel yanıt veren veya yanıt vermeyen hastalara göre daha yüksek OS ve hastalıksız sağkalım (DFS) oranları elde edilmiştir (2). NAT sonrası tam yanıt alınan vakalarda prognozun daha iyi olması, cerrahinin getirdiği morbidite ve mortaliteden korunma şansı sunan cerrahisiz tedavi seçeneğini, yani "bekle ve g r" (Watch and Wait-(WW)) yaklaşımını gündeme getirmiştir (3). Daha yoğun bir tedavi modalitesi olan TNT 'ye uygun hasta profilini belirlemek amacıyla günümüzde pek çok klinik çalışma yapılmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, LARC tanısı alan hastalarda uygulanan farklı NAT yaklaşımlarını inceleyerek, özellikle TNT yaklaşımının tedavi yanıtı, pCR, cCR, OS, DFS, LR ve DM insidansına etkisini değerlendirmek, toksisite ve tedavi sonuçlarını standart NAKRT ile karşılaştırmak, böylece prognoza etkisini belirlemektir. Bu doğrultuda, TNT'nin klinikte daha yaygın kullanımı için hangi hasta grubunun bu tedavi modalitesine daha uygun olduğunu belirlemek, seçimini kolaylaştıracak prediktif faktörlerin saptanması ve böylece LARC tanısı almış hastalarda daha kişiselleştirilmiş ve hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlanması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. REKTUMUN EMBRİYOLOJİSİ

Primitif bağırsak, embriyonun sefalik ve kaudal bölgesinde ön bağırsak ve son bağırsak adı verilen kör sonlanan silindirik tüpleri oluşturur. Orta bağırsak, yolk salk ve vitellin kesesi ile olan ilişkisini geçici olarak sürdürmeye devam eder. Son bağırsaktan transvers kolonun distal 1/3'ü, inen kolon, sigmoid kolon, rektum ve üst anal kanal gelişir. Son bağırsağın endoderm tabakasından üretra ve mesane mukozası da gelişmektedir.

Son bağırsağın terminali endodermle döşeli olup kloakaya uzanır. Kloaka yüzey ektodermi ile ilişkidir. Ektoderm ve endodermin birbirine yaklaştığı alanda kloakal membran bulunmaktadır. İlerleyen zamanlarda son bağırsak ve allantois arasında ürorektal septum belirir. Ürorektal septum aşağı doğru büyür, kloakayı arkada ürorektal kanal, önde ise ürogenital sinüs olarak iki parçaya ayırır. Ürorektal septum, kloakal membrana ulaştığı 7. Haftada, ikiye bölünerek önde ürogenital membranı, arkada anal membranı oluşturur. Embriyo 9 haftalık olduğunda anal membranın yırtılması ile rektum dışarıya açılır. Anal kanalın üst 2/3 kısmı endoderm kökenli iken, alt 1/3'ü ektodermden oluşmaktadır. Endodermal ve ektodermal bölgelerin birleştiği yer pektinat çizgidir (4).

2.2. REKTUM HİSTOLOJİSİ

Rektum duvarı, lümeni çevreleyen 4 ana katmandan oluşmaktadır. Mukoza tabakası en içte yer almaktadır ve epitel, lamina propria ve muskularis mukoza denilen kısımlardan oluşmaktadır. Lamina propria gevşek bağ dokudan oluşmaktadır. Muskularis mukozada ise, içte sirküler, dışta longitudinal düz kaslar bulunmaktadır. Submukoza, mukozayı destekleyen gevşek bağ dokudan oluşan tabakadır. Bu tabakada kan damarları, lenfatik damarlar ve Meissner sinir pleksusu bulunmaktadır. Musküler tabaka, iç kısımda sirküler, dış kısımda longitudinal şekilde sıralanan düz kas tabakalarından oluşmaktadır. Bu kas tabakaları arasında miyenterik sinir pleksusu

(Auerbach pleksusu) denilen parasempatik gangliyonlar bulunmaktadır. Rektum duvarının en dışını ise seroza-adventisya oluşturur. En üst parçası peritonla, alt parçası tek katlı yassı epitel (mezotel) ile döşeli olan bu tabaka, yağ dokusu, kan ve lenf damarları açısından zengin bir tabakadır.

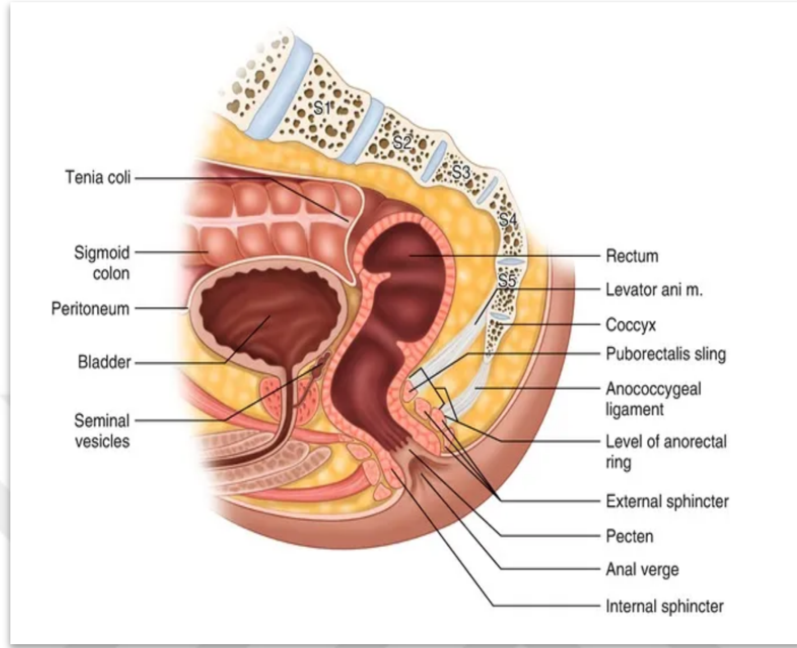
2.3. REKTUM ANATOMİSİ

Rektum, proksimalde sakral promontorium hizasından başlayan; inferiorda anal girimde sonlanan, kolonun yaklaşık 12-16 cm uzunluğundaki son segmentidir. Sakral 3. vertebra hizasından başlayıp, koksiks tepesinin 2-3 cm antero-inferiorunda anal kanal ile sonlanır. Sigmoid kolonun promontorium hizasında aşağı doğru döndüğü kısma rektosigmoid köşe denilmektedir. Rektumun alt parçasını ampulla rekti oluşturur; geniştir ve defekasyon sırasında rezervuar olarak görev yapar (Şekil 1).

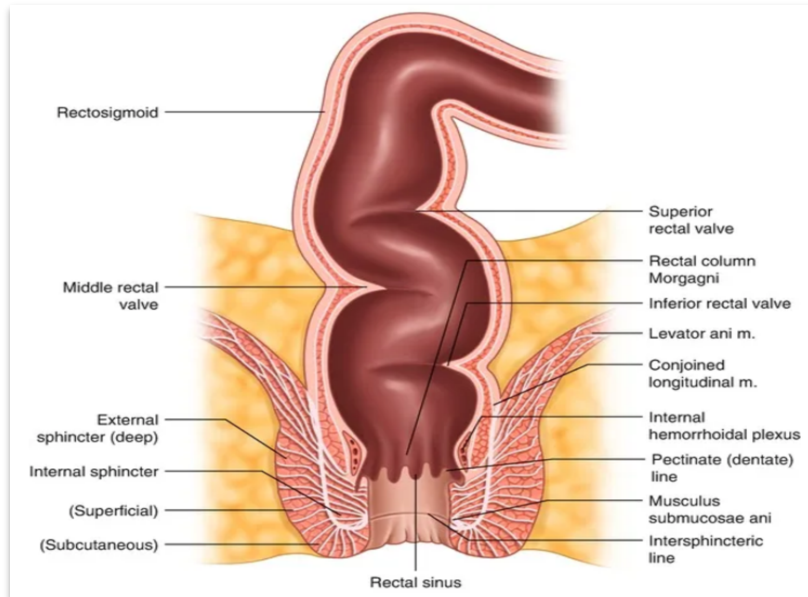
Rektumda, sigmoid kolondan farklı olarak mezenter, haustra koli, apendiks epiploika, tenya koli ve iç yüzey mukozal kıvrıntılar bulunmaz. Kolonun diğer kısımlarından farklı olarak rektumda plika transversi rekti (hauston plikaları) denilen 3 adet mukozal katlantı (fold) bulunmaktadır. Bu plikalar hilal şeklinde olup sırasıyla, sol üst, sağ orta, sol altta bulunmaktadırlar. Sigmoidoskopide, anal vergeden itibaren sırasıyla; 4-7 cm, 8-10 cm, 10-12 cm uzaklıktadırlar (Şekil 2).

Rektum hem frontal hem de sagittal planda eğrilikler gösterir. Rektumda üst kısmında sağ yana, ortada sol yana ve altta tekrar sağ yana doğru üç eğrilik bulunur. Ayrıca, başlangıcından itibaren aşağı inerken fleksura sakralis ve anorektal bileşkede ise fleksura perinealis denilen eğrilikleri yapar.

Anal vergeden uzaklığına göre (rigit sigmoidoskopi ile değerlendirilmesiyle) rektum üst, orta ve alt rektum olmak üzere üç kısma ayrılır. Sırasıyla üst, orta ve alt rektum, anal vergeden itibaren 12-16 cm; 6-12 cm ve 0-6 cm olarak belirlenmiştir. Referans noktası anal verge (yani anal kanalın en alt kısmı) yerine dentat çizgi olarak da belirtilebilir. Bu durumda anal sınırdan ölçülen mesafenin, dentat çizgiye olan mesafeden yaklaşık 2 ila 3 cm daha uzun olduğu unutulmamalıdır.



Şekil 1: Rektum anatomisi, sagittal görünüm (5)

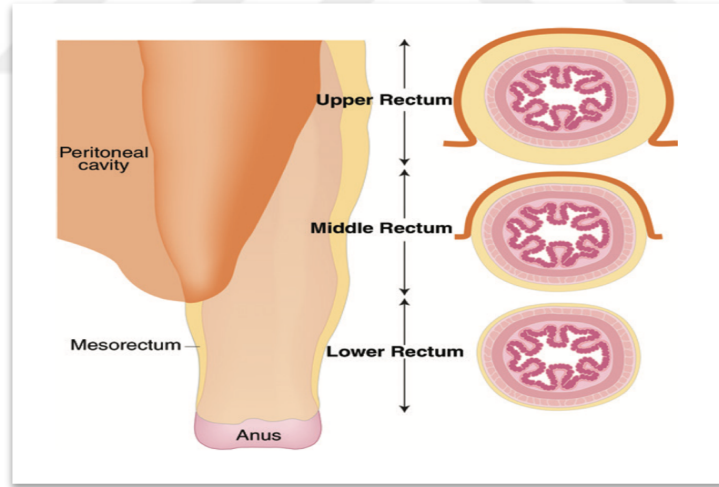


Şekil 2: Rektum anatomisi, koronal görünüm (5)

2.4. REKTUM VE PERİTON İLİŞKİSİ

Rektumun üst 1/3 kısmı anterior ve lateral yüzeyden periton ile kaplı olup, intraperitonealdır. Arkada sadece ince bir mezorektum bölümü peritonsuzdur. Orta 1/3 kısmı ise yalnızca anterior yüzde periton ile kaplıdır ve retroperitoneal olarak tanımlanır. Yanlar ve arka duvar peritonsuzdur. Pelvik diyaframın altında kalan 1/3 alt kısmı ise tamamen ekstraperitonealdır. Peritonun rektum üzerinden öne doğru döndüğü yere peritoneal refleksiyon denilmektedir. Bu bölge erkekte anal girimden 8-9 cm, kadında ise 5-8 cm yukarıda yer almaktadır.

Periton son bölümde, erkeklerde excavatio rektovezikalis oluşturur ve vesica urinariaya uzanır iken, kadınlarda vagina arka duvarına uzanarak excavatio rektouterina denilen periton çıkmaclarını yapar (Şekil 3)



Şekil 3: Rektum ve periton ilişkisi (6)

2.5. REKTUMUN KOMŞULUKLARI

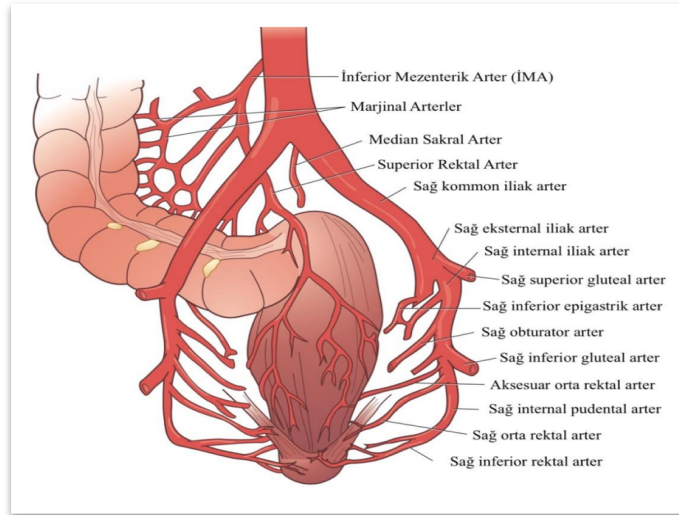
Rektum posteriorda 3- 5. sakral vertebralar, priform kas, koksiks, koksigeal kas, levator ani kası, median sakral arter, superior rektal arter ve ven, lateral sakral arterin 3. ve 4. dalı, sempatik trunkus ve sakral plexus ile komşuluk göstermektedir. Presakral fasya (Waldeyer fasyası) bu yapıları örtmektedir.

Rektumun ön yüzeyinde bulunan yapılar cinsiyete göre farklılık göstermektedir. Erkeklerde rektovezikal boşluk, mesane, prostat, seminal vezikül, duktus deferens, üreter alt kısmı, sigmoid kolon ve ileum ile komşu iken; kadınlarda, rektouterin boşluk (Douglas), ince bağırsak, sigmoid kolon, uterusun posterioru ve vajinanın alt bölümü ile komşuluktadır.

Rektumu saran perirektal fasya, rektumun çevresinde yer alan damarları, lenf damarlarını ve yağ dokuyu sarar, böylece mezorektumu oluşturur. Rektum lateralde üst 1/3 kısımda pararektal fossa ile çevriliyken, alt 2/3'te levator ani, koksigeal kas, üst ve orta rektal arterin dalları ve iskiorektal fossa ile komşudur.

2.6. REKTUMUN ARTERİYEL DOLAŞIMI

Rektum üst 1/3'lük kısmı inferior mezenterik arterden ayrılan superior rektal arter tarafından beslenir. Orta 1/3'lük kısmı internal iliak arterin orta rektal arter dalı ile; alt 1/3'lük kısmı ise internal iliak arterin internal pudental dalından köken alan inferior rektal arter ile beslenmektedir (Şekil 4). Aortadan köken alan sakral median arter ile rektum posterior duvarını beslemektedir. Bu arterler, rektumun çevresinde birbirleri ile anastamoz yapmaktadırlar.



Şekil 4: Rektumun arteriyel dolaşımı

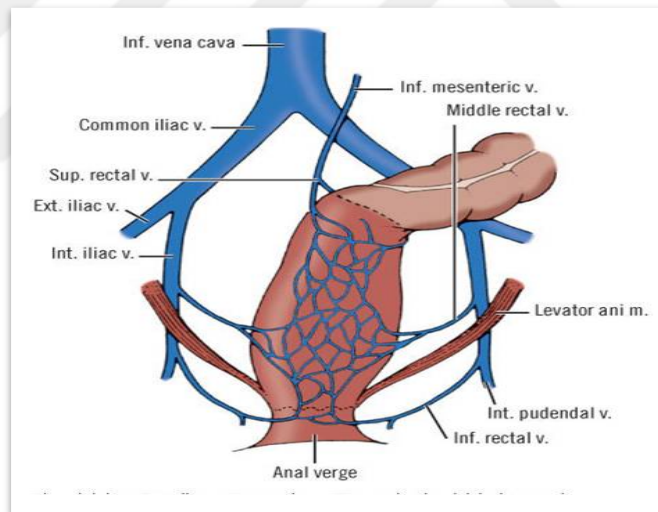
2.7. REKTUMUN VENÖZ DOLAŞIMI

Üst rektumun venöz drenajı: Superior rektal ven → inferior mezenterik ven → splenik ven → hepatik portal ven → portal ven

Orta rektumun venöz drenajı: Middle rektal ven → internal iliak ven → common iliak ven → vena kava inferior

Alt-distal rektumun lenfatik drenajı: İnförior rektal ven→ internal pudendal ven→ internal iliak ven→ kommon iliak ven→ vena kava inferior (Şekil 5)

Bu venlerin birbirleri ile anastamoz yapmaları sayesinde rektum çevresinde portokaval anastomoz meydana gelmektedir.



Şekil 5: Rektumun venöz dolaşımı

2.8. REKTUMUN LENFATİK DRENAJI

Üst ½ rektum lenfatik drenajı, superior rektal ven ve superior rektal arter trasesi boyunca yerleşim gösteren inferior mezenterik lenf nodlarına olur iken; ½ alt rektumun lenfatik drenajı ise orta rektal venler ve orta ve inferior rektal arter boyunca yerleşim gösteren internal iliak lenf nodlarına olmaktadır.

2.9. REKTUMUN İNNERVASYONU

Rektumun tamamı pelvik pleksus (inferior hipogastrik pleksus) tarafından innerve edilmektedir. Sempatik innervasyonu superior hipogastrik pleksusun 1.ve 2. lomber splaknik sinir dalları ile; parasempatik innervasyonu pelvik splaknik sinirlerin sakral 2, 3 ve 4. dalları ile inerve edilmektedir.

2.10. REKTUM KANSERİ

2.10.1. Rektum Kanserinde Epidemiyoloji, Etiyoloji ve Risk Faktörleri

KRK dördüncü en sık tanı konulan kanser tipi iken, kansere bağlı ölümlerden 2. sırada sorumludur. Rektal kanserler ise tüm KRK 'lerin yaklaşık %25'ini oluşturmaktadır.

KRK'lerin büyük kısmı (%60) sporadiktir ve ileri yaşta görülmektedir. Ortalama tanı yaşı 50'dir. Erkeklerde kadınlara göre daha sıktır. Geri kalan %30'unda ailesel kalıtım görülürken; %10'u germline mutasyonlar ile ortaya çıkmaktadır. Bu hastalar çoğunlukla 50 yaşın altında tanı almaktadırlar. En sık görülen ailesel KRK sendromları, adenomatöz polipozis (FAP, HPCC) ve Lynch sendromu (kalıtsal polipozis dışı KRK [HNPCC])'dur (HNPCC % 1,7- 4.2; HPCC % 3-5) ve tüm KRK 'nin yaklaşık %5'inden sorumludur.

KRK' ler çoğunlukla adenomatöz poliplerin malign transformasyonu ile meydana gelmektedir. Rektum epitel hücresinin genetik ve somatik mutasyonlar nedeniyle displastik hücre ve sonrasında da invaziv karsinoma dönüşmesi yaklaşık 15 yıl sürmektedir. Adenomdan karsinoma geçişin süresi, polipin büyüklüğüne ve villöz komponent oranına bağlıdır. Polip çapı arttıkça ve villöz bileşen oranı yükseldikçe malignite riski artmaktadır (7).

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (ülseratif kolit, chron hastalığı) olan hastalarda kronik inflamasyona bağlı olarak, hastalığın yaygınlığı ve süresi ile orantılı şekilde KRK riski artmaktadır. Ülseratif kolit için tahmini KRK insidansı, tanı sonrası 10-20 yıl

arasında yıllık %0,5; 20 yıldan sonra yıllık %1; tanıdan sonraki dördüncü on yılda yıllık %30'a kadar çıkmaktadır (8). 20 yıldan uzun süreli Chron hastalığı tanısı olan hastalarda, sıklıkla distal kolorektumda yerleşimli olmakla beraber, intestinal kanser gelişme riski artmıştır. Sıklıkla müsinöz adenokarsinomlar görülmektedir. KRK gelişimi durumunda sağkalım düşük olup prognoz kötüdür (9).

Epidemiyolojik çalışmalar sonrasında KRK için risk faktörleri olarak obezite, yağlı ve liften fakir diyet, kırmızı/işlenmiş et, folik asit eksikliği, alkol ve sigara olarak gösterilmiştir. KRK açısından bilinen diğer risk faktörleri ise üreterokolik anastomozlar ve pelvik radyoterapidir.

2.10.2. Rektum Kanserinde Histopatolojik Tanı

Cerrahi spesmenin mikroskopik değerlendirilmesinde en önemli husus muskularis mukoza invazyonu olup olmadığının tespit edilmesidir. İnvaziv karsinom tipik olarak muskularis mukoza yoluyla submukozaya doğru invaze olur. İnvazyona sekonder desmoplastik reaksiyon ve glandüler lümen içinde nekroz görülebilmektedir.

KRK'lerin %90 'dan fazlası adenokarsinom olup, kolorektal mukozanın epitel hücrelerinden köken alır. Adenokarsinomlar glandüler yapılar ile karakterizedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflandırmasında, adenokarsinom, skuamöz hücreli, adenoskuamöz, nöroendokrin, müsinöz, medüller, taşlı yüzük hücreli, kribriform, mikropapiller, serrated, komedo tipi, iğsi hücreli ve undiferansiye tip gibi bir dizi KRK histolojik varyantı listelenmiştir.

Müsinöz adenokarsinom, KRK'nin özel bir türü olup, tümör hacminin %50'den fazlasının hücre dışı müsininden oluşmasıyla tanımlanır. KRK musinöz tümörler, non musinöz tümörlere göre daha kötü prognozludur ve çoğunlukla ileri evrede tanı almaktadırlar (10). Sıklıkla lenf nodu (LN) ve periton metastazı yapmaktadırlar ve yüksek LR riskine sahiptirler. Ayrıca NAKRT sırasında daha yüksek progresyon ve DM insidansı tespit edilmiştir (11).

2.10.3. Rektum Kanserinde Evreleme

Rektum kanserinde evreleme, prognoz ve tedavi planlaması açısından önemlidir. Rektum kanseri evrelemesinde AJCC tarafından belirlenen TNM sistemi kullanılmaktadır. TNM evrelemesi, bağırsak duvarındaki tümör invazyonunun derinliğini (T), lenf nodu tutulumunu (N) ve uzak metastaz (M) durumunu tanımlayan üç kategoriye içermektedir. TNM evreleme sistemine dayanarak, rektum kanseri hastaları evre I' den IV' e kadar sınıflandırılmaktadır.

Tablo 1a: Radyolojik TNM Evrelemesi (12)

T	İNVAZYON DERİNLİĞİ
Tx	Primer tümör değerlendirilememektedir
T0	Primer tümör yok
Tis	İntramukozal karsinom
T1	Submukoza invazyonu
T2	Muskularis propria invazyonu
T3	Perirektal yağlı doku uzanımı
T3a	Ekstramural invazyon <1 mm
T3b	Ekstramural invazyon 1-5 mm
T3c	Ekstramural invazyon 5-15 mm
T3d	Ekstramural invazyon >15 mm
T4	Periton veya çevre organlara yayılım, perforasyon.

T4a	Visseral periton invazyonu, gross rektum duvar perforasyonu
T4b	Çevre yapı/organ invazyonu (uterus, over, vajen, prostat, seminal vezikül, mesane, üreter, kemik/kas)
N	BÖLGESEL LENF NODLARI
Nx	Lenf bezleri değerlendirilememektedir
N0	Lenf nodu tutulumu yok
N1	Perirektal lenf nodu metastazı (1-3 tane)
N1a	1 bölgesel lenf nodu metastazı
N1b	2-3 bölgesel lenf nodu metastazı
N1c	Bölgesel lenf nodu tutulumu olmaksızın tümör depoziti
N2	Perirektal ≥ 4 lenf nodu metastazı
N2a	4-6 bölgesel lenf nodu metastazı
N2b	≥ 7 bölgesel lenf nodu metastazı
M	UZAK METASTAZ
Mx	Uzak metastaz değerlendirilememektedir
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Periton metastazı olmaksızın tek bir organ ya da alanda sınırlı metastaz (akciğer, nonrejonel lenf nodu)
M1b	Periton metastazı olmaksızın birden fazla organ ya da alanda metastaz varlığı
M1c	Periton metastazı ve/veya organ ya da diğer bölge metastazları

Tablo 1b: AJCC 8. Klinik TNM Evreleme Sistemi (13)

T	İNVAZYON DERİNLİĞİ
Tx	Primer tümör değerlendirilememektedir
T0	Primer tümör yok
Tis	İntramukozal karsinom
T1	Submukoza invazyonu
T2	Muskularis propria invazyonu
T3	Perirektal yağlı doku uzanımı
T4	Periton veya çevre organlara yayılım, perforasyon.
T4a	Visseral periton invazyonu, gross rektum duvar perforasyonu
T4b	Çevre yapı/organ invazyonu (uterus, over, vajen, prostat, seminal vezikül, mesane, üreter, kemik/kas)
N	BÖLGESEL LENF NODLARI
Nx	Lenf bezleri değerlendirilememektedir
N0	Lenf nodu tutulumu yok
N1	Perirektal lenf nodu metastazı (1-3 tane)
N1a	1 bölgesel lenf nodu metastazı
N1b	2-3 bölgesel lenf nodu metastazı
N1c	Bölgesel lenf nodu tutulumu olmaksızın tümör depoziti
N2	Perirektal ≥ 4 lenf nodu metastazı

N2a	4-6 bölgesel lenf nodu metastazı
N2b	≥7 bölgesel lenf nodu metastazı
M	UZAK METASTAZ
Mx	Uzak metastaz değerlendirilememektedir
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Periton metastazı olmaksızın tek bir organ ya da alanda sınırlı metastaz (akciğer, nonrejonel lenf nodu)
M1b	Periton metastazı olmaksızın birden fazla organ ya da alanda metastaz varlığı
M1c	Periton metastazı ve/veya organ ya da diğer bölge metastazları

2.10.4. Rektum Kanseriinde Prognostik Faktörler

Rektum kanseri tanıli hastalarda prognostik faktörler, nüks ve metastaz riski yüksek olan hastaları tespit etme ve optimal tedaviyi planlama konusunda yarar sağlamaktadırlar.

TNM evrelemesi KRK’de en önemli prognostik göstergedir. Çok sayıda popülasyon temelli çalışmada, yüksek T evresi daha kötü 5 yıllık OS (T3: %87,5; T4: %71,5), DFS, LR, artmış nodal metastaz ve DM insidansı ile ilişkili bulunmuştur (14,15). 5 yıllık OS, N0 hastalıkta %70-80 iken, N+ hastada %30-60 arasında değişmektedir (16). Nod pozitif KRK hastalarında rekürrens oranları %30-35 olarak bildirilmiştir (17). Nüksler çoğunlukla cerrahi sonrası ilk üç yıl içinde meydana gelmektedir (17). AJCC TNM sınıflandırmasında nodal değerlendirme, tutulu LN sayısına göre yapılmaktadır. Son zamanlarda yayınlanan çalışmalarda önemi gösterilen, diseke edilen toplam LN sayısı, metastatik lenf nodunun lokalizasyonu ve tutulu LN/eksize edilen LN oranı gibi prognozu etkilediği düşünülen pek çok parametre mevcut nodal evrelemede yer almamaktadır. LN tutulumu olup olmamasından bağımsız olarak,

çıkartılan LN sayısının artması, OS, LR ve DFS insidansında azalma ile korelasyon göstermiştir (18). AJCC/UICC, cerrahi spesimende LN pozitifliğinin doğru olarak değerlendirilebilmesi için en az 12 tane LN eksizyonunu önermektedir (19). Artmış nodal tutulum ve azalmış cerrahi nodal eksizyon (<10 tane LN çıkarılması) kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (20). Tutulu LN'nin toplam disseke edilen LN'ye oranı da negatif prognostik gösterge olup, daha yüksek oran daha kötü OS ile ilişkili bulunmuştur. Apikal lenf nodu (APN), tümörü besleyen kan damarının orjinine 1 cm mesafe içindeki LN'leri tanımlamak için kullanılmaktadır. APN metastazı ve para-aortik nodal nüks, DM için bağımsız risk faktörü olup; kötü OS ve relapssız sağkalım (RFS) ile ilişkilendirilmiştir (21). Dokuyu infiltre eden lenfositler (TIL), tümör progresyonunu baskılayan ve hastanın immünojenitesini gösteren hücreler olup, KRK'de graddan bağımsız pozitif prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Yüksek dansiteli TIL bulunması, düşük lenfatik ve venöz invazyon, PNI, nodal yayılım, DM insidansını göstermekte olup, dolayısı ile daha uzun OS, DFS ve kanser spesifik sağkalım (CSS) ile ilişkili bulunmuştur (22).

Tanı anındaki karsinoembriyogenik antijen (CEA) değeri, tümör depositleri, lenfovasküler invazyon (LVI), tümör boyutu, perinöral invazyon (PNI), mezorektal fasya (MRF) tutulumu, tümör grade, neoadjuvan sonrası patolojik ve radyolojik yanıt (TRG), tümör tomurcuklanması(budding), histolojik alt tip (musinöz, taşlı yüzük), mikrosatellit instabilitesi (MSI), izole tümör hücreleri (ITC) diğer önemli prognostik faktörlerdir (23). Hastaya bağlı prognostik faktörler ise tanı anındaki yaş, ECOG, cinsiyet, yüksek vücut kitle indeksi, genetik yatkınlık olarak sıralanmaktadır. KRAS/NRAS, BRAF, p53, CpG ada metilasyon fenotipi (CIMP) mutasyonları ve CDX2 kaybı ise prognoza etkisi olan moleküler biyobelirteçlerdendir (24). BRAF ve KRAS mutasyonları metastatik hastalıkta araştırılması önerilen, kötü OS, kısa nüks süresi ve anti-EGFR tedavisine direnç ile ilişkili bulunan, kötü prognoz göstergesi olan mutasyonlardır (25).

KRK, TNM evrelemesine dahil edilmemesine rağmen, artan tümör boyutu ile kötü OS ve kötü prognoz arasında ilişki olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (26).

Uluslararası kılavuzlarda bir cutoff değeri belirlenmemesine rağmen, artmış tümör boyutu, daha yüksek T evresi, yüksek grade ve LN metastazı ile ilişkilendirilmiştir. Klinik pratikte yaygın kullanılmamasına rağmen, güncel çalışmalarda budding, azalmış OS, LR, LN metastazı, venöz invazyon gibi olumsuz prognoz göstergesi olup ve düşük tümör grade gibi agresif patolojik özellikler ile ilişkilendirilmiştir (27). Tümör depositi olan hastaların çoğunlukla büyük tümör, yüksek tümör derecesi ve ileri evreye sahip olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca tümör depositleri, LN tutulumuna kıyasla daha kötü prognoz göstergesidir (28).

Pozitif CRM, LR (HR 4,67 %95 CI 2,51–4,15), DM (HR 2,95), azalmış OS (HR 3,21) ve DFS (HR 3,63) ile ilişkili bulunmuştur (29).

Retrospektif bir çalışmada, NAT öncesi düşük plazma CEA düzeylerinin, NAKRT'ye tam yanıtla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Perez ve ark. tedavi sonrası CEA düzeylerinin, pCR ve 5 yıllık OS için prediktif olduğunu göstermiştir (30).

2.10.5. Lokal İleri Rektum Kanseri Kavramı

LARC genellikle pozitif rezeksiyon marjini riskini azaltmak için veya TME ile küratif tedavi sağlanamayacağı durumlarda uygulanan NAT'tan fayda sağlanacak tümörleri ifade eder. Amerika Birleşik Devletleri'nde, NCCN kılavuzlarına göre bu tür tümörler T3- T4 veya herhangi bir T ve N+ içermektedir (31). Avrupa'da, ESMO kılavuzlarına göre (i) T3c/d, (ii) alt rektum yerleşimli, (iii) ektramural vasküler invazyonu (EMVI) olan, (iv) MRF tutulumu olan herhangi bir T3, (v) T4b, (vi) levator kas invazyon tehdidi (vii) veya lateral LN tutulumu olan tümörler LARC olarak kabul edilir (32).

2.10.6. Rektum Kanseri Yayılm Yolları ve Metastaz Paterni

Rektum kanserinde yayılım, direkt olarak lenfatik, hematogen ya da transperitoneal yolla olur. Metastaz paterni, primer tümörün lokalizasyonu ve histolojik subtipi ile ilişkilidir. Rektum kanserinde sıklıkla akciğer, karaciğer, lenf nodları ve

periton metastazı olmakla birlikte; kemik, beyin, adrenal gland, böbrek, pankreas, dalak gibi organ metastazları da görülmektedir.

Rektumun venöz drenajı çoğunlukla portal sistem ile karaciğere olmaktadır. Bu nedenle hematojen metastazlar en sık karaciğere olmaktadır. Daha az sıklıkla akciğer, kemik, beyin vs. metastazı görülebilmektedir. Bu konuda distal rektum tümörleri farklılık göstermektedir. Distal rektumun drenajı inferior rektal ven aracılığıyla vena cava inferiora olduğu için, distal rektumda yerleşen tümörlerde metastazlar en sık akciğere olmaktadır.

Lenfatik yayılım da lokalizasyonuna göre farklılık göstermektedir. Üst rektum yerleşimli tümörlerde lenfatik akım yalnızca yukarı yerleşimli lenf nodlarına olur iken; orta-alt rektum tümörlerinde ise yayılım hem lateral hem de yukarı yerleşimli lenf nodlarına olmaktadır.

2.10.7. Lokal İleri Rektum Kanseri Neoadjuvan Tedavinin Yeri

LARC'de NAT'ın amacı, tümörün boyutunu ve evresini küçültmek, pCR oranını artırmak, güvenli rezeksiyon sınırının oluşturulmasına olanak tanıyarak cerrahiyi kolaylaştırmak, cerrahinin başarısını artırmak, lokal kontrolü (LC) artırmak, DM riskini azaltmak, OS'de iyileşme sağlamak, anal sfinkterlerin korunmasını ve anal kontinansın sürdürülmesini sağlamaktır.

Neoadjuvan tedavi Evre 2 (T3-4, N0) veya Evre3 (DM olmaksızın N+) rektal kanserli hastalarda LR riskini azaltmak için kullanılmaktadır. Bu risk, rektumu çevreleyen seroza tabakasının olmaması, rektumun pelvik yapı ve organlara yakınlığı nedeniyle geniş cerrahi marj elde edilmesi ile ilgili teknik sıkıntılar olmasına bağlanmaktadır. Rezektabil evre II-III rektum kanserleri genellikle cerrahi öncesi NAKRT veya kısa süreli radyoterapi (short course radiotherapy-SCRT) ile tedavi edilmektedir. Genel olarak SCRT'de 5 fraksiyonda toplam 25 Gy, radyoterapiyi takiben 1 hafta sonra cerrahi uygulanmaktadır. NAKRT'de ise, KT eş zamanlı olarak 50,4 Gy (28 fraksiyonda 1,8 Gy) radyoterapi (RT) uygulanır ve ardından ortalama 4-8 hafta sonra

cerrahi uygulanmaktadır. SCRT daha çok Kuzey Avrupa ve İskandinavya'da uygulanırken, Amerika Birleşik Devletleri ve bazı Avrupa ülkelerinde ise daha çok uzun süreli KRT (long course radiotherapy-LCRT) tercih edilmektedir.

Neoadjuvan RT'nin avantajları ilk defa İsveç Rektal Kanser Çalışma Grubu tarafından 1997 yılında gösterilmiştir (33). Preoperatif SCRT alan hastalar, yalnızca cerrahi (TME olmayan) uygulanan hastalar ile karşılaştırıldığında LRR oranlarında ciddi bir azalma gösterilmiştir. (%11 vs %27; $p < 0,001$). Bunun yanı sıra, NAT'ın postoperatif mortalitede artışa neden olmadığı ve 5 yıllık OS 'de anlamlı iyileşme sağladığı bildirilmiştir (%58 vs %48). 13 yıllık takip sonrasında bildirilen uzun dönem sonuçlarında, OS (%38 vs %30, $p = ,008$); LRR (%9 vs %26; $p < ,001$) ve CSS (%72 vs %62; $p = 0,03$), NAT kolunda anlamlılığını devam ettirmiştir (34).

Hollanda Rektum Kanseri Çalışma Grubu'nun yaptığı randomize çalışmada (35), TME öncesi SCRT ile LR'de azalma tespit edilmesine rağmen (%2,4 vs %8,2; $p < 0,001$), OS farkı gösterilememiştir. 2002 yılında çalışmanın (36) toksisite ve komplikasyonları bildirilmiş olup NAT kolunda, cerrahi sırasında daha fazla kan kaybı ($p < 0,001$) ve abdominoperineal rezeksiyon (APR) vakalarında daha fazla perineal komplikasyon ($p = 0,008$) tespit edilmiş, cerrahi sonrası mortalitede (%4 vs %3,3) fark görülmemiştir. Çalışmanın 12 yıllık uzun dönem sonuçlarında (37) da benzer olarak, SCRT ile LR'nin önemli ölçüde azaldığı (%11 vs %5; $p < 0,0001$) fakat OS'nin gruplar arasında farklılık göstermediği bildirilmiştir.

Eş zamanlı KRT'yi NAT olarak uygulamanın, adjuvan tedaviye birtakım üstünlükleri mevcuttur. NAT ile hasta uyumu ve tedaviyi tamamlama oranları daha yüksektir. Bütünlüğü korunan vasküler yapılar sayesinde oksijenize ortamın sağlanması, RT ve KT 'nin etkinliğinin artması sağlanabilmektedir. NAT ile toksik etkilerin daha az olması yanı sıra; pCR olasılığı ve sfinkter koruyucu cerrahi şansı daha yüksektir.

Alman CAO/ARO/AIO-94 çalışmasında (38), T3/T4 ve/veya N+ rektal adenokarsinomlu toplam 823 hasta, Florourasil (FU) ile NAKRT ya da adjuvan KRT kollarına randomize edilmiştir. Her iki kola da sonrasında adjuvan 5-FU uygulanmıştır.

NAKRT kolunda 5 yıllık LR (%6 vs. %13; p = .006) daha düşük bildirilirken, 5 yıllık OS oranlarında anlamlı farklılık gösterilememiştir (%76 vs %74; p = 0,8). Neoadjuvan grupta grade 3-4 erken (%27 vs %40; p=0,001) ve geç (%14 vs %24; P=0,01) toksisite daha az bildirilmiştir (38). 2012 yılında yayınlanan 10 yıllık analiz sonuçlarında (39), preop ve postop grupta sırasıyla kümülatif LR oranları %7,1 ve %10,1 (p = 0,048) iken; OS (%59,6 vs %59,9; p = 0,85), kümülatif DM (%29,8 vs %29,6; p=0,9) ve DFS açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Neoadjuvan kısa süreli radyoterapi ve neoadjuvan uzun süreli kemoradyoterapi:

Neoadjuvan RT, mevcut randomize kontrollü çalışmalara dayanarak LARC'de standart haline gelmesine rağmen optimal tedavi rejimi halen tartışma konusudur. SCRT ve NAKRT'nin etkinliğini karşılaştıran Polish 1 prospektif randomize çalışmasında (40), NAKRT'nin erken dönemde daha fazla grad ≥ 3 toksisiteye neden olduğu, fakat uzun dönem toksisite sonuçlarının benzer olduğu bildirilmiştir (41). NAKRT'nin benzer anal sfinkter koruma oranlarına (SCRT vs LCRT; %61 vs %58, p:0,57) rağmen tümör evresinde daha fazla regresyon ve daha yüksek pCR ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

TROG 01.04 (Trans-Tasman radyasyon onkolojisi grubu) çalışmasında (42), NAKRT ile SCRT'ye göre tümör evresinde daha fazla regresyon (%45 vs %28) ve pCR (%15- %1) bildirilmiştir. Fakat, gruplar arasında LR (%4,4 vs %7,5; p: ,24), 5 yıllık OS (%70 vs %74; P = .62) ve geç dönem toksisite (%8,2 vs %5,2; P = .53) açısından anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Anlamlı farklılık olmamasına rağmen, SCRT kolunda daha yüksek LR eğilimi mevcuttu ve bu grupta alt rektum yerleşimli maligniteye sahip hastaların daha fazla bulunması (anal vergeden 5 cm mesafede), SCRT'nin alt rektum yerleşimli tümörlerde düşük LC sağlayabileceğini düşündürmektedir.

2.10.8. Lokal İleri Rektum Kanserinde Total Neoadjuvan Tedavinin Yeri

NAT 'a rağmen, LARC tanılı hastaların %25-30'unda DM gelişmektedir. Bu durum dikkate alınarak, KT'nin cerrahi öncesinde uygulanması ile mikrometastazların erken dönemde eradike edilmesi ve böylece DM insidansının azaltılması, hastanın tedavi uyumu ve toleransının artırılması hedeflenmektedir. Bu bağlamda, NAKRT ve indüksiyon/konsolidasyon KT tedavisini içeren TNT yaklaşımı gündeme gelmiştir.

Sistemik kontrol için kemoradyoterapi öncesinde indüksiyon kemoterapisi:

Faz3 multisentrik randomize PRODIGE 23 çalışmasında (43), 6 kür indüksiyon KT (FOLFORINOX: fluorourasil, lökovorin, irinotekan ve oksaliplatin) + uzun kurs KRT (50 Gy / 25fraksiyon, eş zamanlı 800mg/m² kapesitabin) + 3 ay adjuvan KT (FOLFOX ya da kapesitabin) ile uzun kurs KRT+ adjuvan KT (6 ay FOLFOX ya da kapesitabin) rejimleri karşılaştırılmıştır. T3/4, M0, N0, N+, EMVI+ olması, anal vergeden itibaren 15 cm içinde yer alması kriterleri TNT endikasyonu olarak kabul edilmiştir. TNT ile KRT'ye kıyasla daha iyi 3 yıllık DFS (%76 vs %69, p:0,034), metastazsız sağkalım (MFS) (%79 vs %72, p: p=0,017) ve pCR (%28 vs %12, p <0,0001) bildirilirken; 3 yıllık OS (%91 vs %88; p: p=0,0773), CSS (%92 vs, %89), LR (%4 vs %6; p: p=0,56) ve sfinkter koruyucu cerrahi oranları açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. PRODIGE 23 çalışmasının 7 yıllık uzun dönem sonuçlarında (44), TNT kolunda tüm sağkalım analizlerinde anlamlı bir iyileşme gösterildi. TNT kolunda, NAKRT'ye kıyasla 5 yıllık DFS %7,6; OS %6,9; uzak metastazsız sağkalım (DMFS) %9,9 ve CSS %5,7 mutlak artış gösterdi. Bu çalışma, TNT ile standart NAKRT'ye kıyasla OS katkısının gösterildiği ilk çalışma olarak önem kazanmıştır.

Daha iyi tümör yanıtı için kemoradyoterapi sonrası konsolidasyon kemoterapisi:

Garcia-Agular ve arkadaşları (45), tarafından yapılan non-randomize faz 2 çalışmada, standart NAKRT (eş zamanlı 5-FU ile 50,4 Gy/28 fraksiyon) sonrasında 6-8

hafta içinde cerrahi yapılan hasta grubu, üç farklı konsolidasyon KT (sırayla 2 kür, 4 kür, 6 kür FOLFOX) içeren TNT kolu ile karşılaştırılmıştır. pCR oranlarının konsolidasyon FOLFOX kemoterapisinin süresinin uzaması ile arttığı görülmüştür.

Almanya'da yapılan diğer bir çalışmada (CAO/ARO/AIO-04) (46), cT3-4 veya cN1-2 rektal adenokarsinomlu hastalarda neoadjuvan 5-FU+RT'ye oxaliplatin (OX) eklenmesinin, DFS (%75,9 vs %73,2; p: p=0.03)'yi önemli ölçüde iyileştirdiği gösterilmiştir.

İndüksiyon vs konsolidasyon KT:

TNT'de, KT'nin optimal zamanlaması halen daha tartışma konusudur. İndüksiyon ve konsolidasyon KT içeren TNT şemaları 2 randomize çalışmada karşılaştırılmıştır. Çok merkezli Faz II Alman CAO/ARO/AIO-12 çalışmasında (47), cT3-4 ve/veya N+ rektum kanseri tanılı hastalarda 5-FU/OX bazlı KRT'ye eşlik eden 3 kür FOLFOX indüksiyon veya konsolidasyon KT şemaları karşılaştırılmıştır. pCR (%17 vs %25; p<0,001) konsolidasyon KT kolunda anlamlı olarak daha iyi bildirilirken, 3 yıllık DFS (%73 vs 73, p:0,82), LR (%6 vs %65, p = 0,67), DM (18% vs 16%, P = .52), kronik grade 3-4 toksisite (%11,8 vs %9,9) ve OS (%92 vs %92, p:0,81) açısından anlamlı fark gösterilememiştir (48). Faz 2 OPRA çalışmasında (3), evre 2-3 rektal kanserli hastalar indüksiyon (16-18 hafta FOLFOX/CAPOX ve ardından 5,5 hafta KRT) ve konsolidasyon KT (5,5 hafta KRT ve ardından 16-18 hafta FOLFOX/CAPOX) kollarına randomize edilmiştir. Tedavi sonrasında cCR ya da tama yakın yanıt elde edilen hasta grubu cerrahisiz izlem grubuna yönlendirilmiştir, yetersiz yanıt verenler TME koluna alınmıştır. Bu çalışma WW yaklaşımının incelendiği ilk prospektif çalışmadır. Uzun dönem sonuçları yakın zamanda yayınlanan OPRA çalışmasına (49) göre, 5 yıllık DFS (%71 vs %69, p: 0,68) oranları mevcut literatürdeki standart NAKRT ile elde edilen DFS oranlarına benzer oranlarda (%75) bildirilmiştir. 5 yıllık TME'siz OS oranları konsolidasyon kolunda daha yüksek (%39 vs %54; p = 0,012) bulunmuştur ve daha fazla organ koruma şansı sağlamıştır. Yeniden büyüme (regrowth) olan 81 hastanın %94'ü 2 yıl içinde ve %99'u 3 yıl içinde meydana gelmiştir. Güncellenen

verilere göre, rektum kanseri tanılı olup TNT ile tedavi edilen hastaların yarısında uzun vadeli organ korunumu devam etmektedir.

TNT' de kısa süreli radyoterapinin rolü:

Neoadjuvan SCRT, NAKRT ile benzer LC oranlarına sahiptir. Ancak SCRT sonrası pCR ve tümör regresyonu KRT'den daha düşüktür (41). Fikse T3 veya T4 rektum kanseri hastalarında TNT (SCRT; 25 Gy, 5 fraksiyon sonrası FOLFOX konsolidasyon KT) ile nKRT (28 fraksiyonda 50,4 Gy, oksaliptatin ve 5-florourasil ve lökovorin ile birlikte) tedavisinin kıyaslandığı POLISH II faz 3 çalışmasında (50), TNT kolunda daha düşük akut toksisite (%75 vs %83; $p = 0,006$) gözlenirken, benzer R0 rezeksiyon (%77 vs %71; $p = 0,07$) ve pCR oranları (%16 vs %12; $p = 0,17$) bildirilmiştir. Gruplar arasında 8 yıllık OS (%49 vs %49; $p = 0,38$), 8 yıllık DFS (%43 vs %41; $p = 0,65$), kümülatif LR (%35 vs %32; $p = 0,60$), kümülatif DM (%36 vs %34; $p = 0,54$) ve geç komplikasyon oranları (%11 vs %9; $p = 0,66$) açısından anlamlı farklılık gösterilememiştir. POLISH II çalışması (50) ile SCRT kullanan TNT'nin NAKRT'ye kıyasla onkolojik sonuçlarda üstünlüğü gösterilememiş olsa da NAKRT ile kıyaslandığında karşılaştırılabilir tümör regresyonu sağladığına dikkat edilmelidir.

SCRT (25 Gy/5fraksiyon) sonrası konsolidasyon KT (CAPOX 6 kür ya da FOLFOX4 9 kür) (TNT kolu) ile NAKRT ±adjuvan KT (24 hafta CAPOX/FOLFOX4) (KRT kolu) tedavi kollarının karşılaştırıldığı RAPIDO çalışmasında (51); MRG'de yüksek risk faktörleri (T4a/b, EMVI+, N2, MRF tutulumu+, bulky LN varlığı) bulundurma ve M0 hastalığa sahip olma kriterleri TNT endikasyonu olarak kabul edilmiştir. RAPIDO rejimi ile artmış pCR oranı (%28,4 vs %14,3; $p < 0,0001$), daha düşük hastalık ilişkili tedavi başarısızlığı (3 yıllık, 23,7 vs %30,4; $p = 0,019$) ve DM (3 yıllık, %20 vs %26,8; $p = 0,0048$) oranı elde edilirken; OS iki tedavi kolunda benzer bulunmuştur. RAPIDO çalışmasının uzun dönem sonuçlarında (52), TNT kolunda standart NAKRT 'ye kıyasla daha düşük hastalık ilişkili tedavi başarısızlığı (% 27.8 vs. % 34.0; $p = 0.048$) ve DM (%23.0 vs % 30.4; $p = 0.011$) oranları elde edilirken, daha fazla LR (%10,2 vs % 6,1; $p = 0,027$) bildirilmiştir (%21

TNT vs %4 KRT; $p = 0,048$). CRM+ ($P < 0.0001$), tümör depozitleri ($p = 0.004$) ve NAT sonrası patolojik nodal durum (ypN) ($p = 0.014$) LR ile ilişkili olup, bu kötü prognostik faktörlere sahip olan hastaların çoğunlukla TNT grubunda olduğu gösterilmiştir. İntraoperatif mezorektum bütünlüğünün bozulması (%11 vs %6; $p = 0,022$) TNT grubunda fazla olması nedeniyle TME'nin kalitesinin TNT grubunda daha düşük olduğu ve mezorektum hasarı olanlarda LR'nin daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bunun yanı sıra 3D-CRT ile IMRT'ye kıyasla daha fazla LR geliştiği ve TNT grubunda 3D-CRT kullanımının (%11,6 vs %6; $p = 0,016$) daha fazla olduğu tespit edilmiştir. RAPIDO rejimi, uzun süreli KRT'ye kıyasla daha kısa tedavi, azalmış DM ve daha yüksek pCR oranına sahip olmasına rağmen, OS katkısı sağlamaması (%81,7 vs %80,2; $p = 0,50$) ve LRR oranlarının daha yüksek olması nedeniyle yüksek riskli rektum kanserinde kullanımı sınırlamaktadır (52).

Evre 3-4, N+, orta ve alt rektum yerleşimli LARC'de, SCRT sonrası konsolidasyon KT (CAPOX 4 kür) ve adjuvan KT (2 kür CAPOX) ile NAKRT+ adjuvan KT (CAPOX 6 kür)'yi karşılaştıran Faz3 çalışmada (STELLAR) (53), TNT grubunda daha yüksek grade 3-4 akut toksisite (%26,5 vs %12,6; $p = 0,001$) ve pCR+cCR oranı (%21,8 vs %12,3; $p = 0,002$) bildirilmiştir. 3 yıllık MFS (%77,1 vs %75,3; $p = 0,475$) ve 3 yıllık LR (%8,4, %11,0; $p = 0,461$) açısından anlamlı bir fark olmazken, TNT kolunda OS'nin (%86,5 vs %71,5; $p = 0,033$) daha iyi olduğu tespit edilmiştir. STELLAR çalışmasında (53), OS'da iyileşme olurken, DMFS ve LR'de anlamlı farklılık olmaması ve kısa takip süresi göz önünde bulundurularak çalışma sonuçlarının dikkatli yorumlanması gerekmektedir.

2.10.9. İzle ve Bekle (WW) stratejisi

İzle ve bekle (WW) stratejisi, NAT'a cCR veren LARC hastalar için yeni bir tedavi yaklaşımıdır. TNT'yi takiben 8-12 hafta sonra yapılan değerlendirmede cCR tespit edilen hastaların rektum duvarında veya bölgesel LN'lerde canlı kanser hücrelerinin kalmadığı varsayımına dayanmakta olup hastalara cerrahi rezeksiyonun potansiyel morbiditesinden korunma şansı tanımaktadır. 2024 yılında uzun dönem

sonuçları yayınlanan OPRA çalışmasında, TNT sonrası yeniden evreleme ile tespit edilen klinik tümör yanıtının OS ve LR ile ilişkili olması ve aynı zamanda prognostik olması nedeniyle WW uygulanacak hasta seçiminin dikkatle yapılması gerektiği bildirilmiştir. Bekle ve izle protokolüne göre hastalara ilk 3 yıl boyunca 6 ay arayla rektal MRG, ilk 2 yılda her 3-4 ay arayla ve sonrasında 5 yıla kadar her 6 ayda bir rektoskopi önerilmektedir.

2.10.10. Neoadjuvan Tedavi Sonrası Yanıtın Radyolojik Değerlendirilmesi

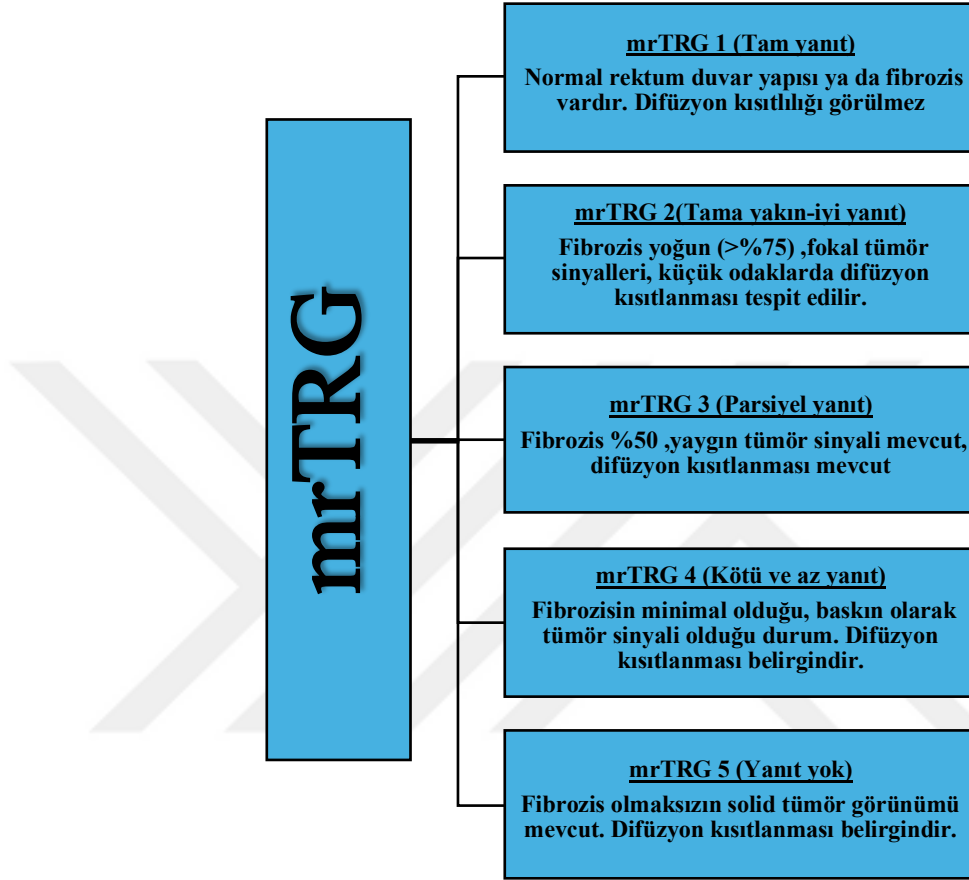
NAT sonrasında yeniden evreleme ile hastanın tedaviye yanıtını değerlendirmek, tedavi stratejisini değiştirebilecek DM'leri tespit etmek, cerrahi yaklaşımı planlamak veya WW protokolüne dahil edilebilecek hastaların belirlenmesi amaçlanmaktadır. Çoğunlukla yeniden evreleme için pelvik MRG; DM değerlendirilmesi için toraks ve batin CT önerilmektedir. NAT sonrası tümör yatağında oluşan fibrotik doku içerisinde canlı rezidü tümör hücresi varlığı araştırılmasında, difüzyon ağırlıklı MRG (DAG)'nin T2 ağırlıklı MRG ile kullanıldığında oldukça faydalı olduğu gösterilmiştir.

Pozitron emisyon tomografisi (PET/CT)'nin NAT yanıtını doğru şekilde değerlendirme yeteneği ise halen araştırılmaktadır. NAT sonrası PET/CT'deki Suv_{max} değeri, LRFS ve OS için bağımsız prognostik faktör olarak tespit edilmiştir. Düşük Suv_{max} değeri, tedavi yanıtı ve iyi prognoz göstergesi olarak gösterilmiştir (54).

Tümör regresyon derecesi (TRG):

MRG ile canlı tümör hücresi ve fibrozis ayrımında birtakım zorluklar bulunmaktadır ve bu ayrımın yapılmasında MRG tümör regresyon derecesi (mrTRG) kullanılmaktadır. mrTRG, histopatolojide kullanılan benzer TRG sistemlerinin görüntülemeye uyarlanmasıdır. T2 ağırlıklı MRG kullanılarak 5 maddeli bir ölçek ile fibrotik dönüşüm derecelendirilmektedir. (Şekil 8)

Tablo 2: Radyolojik tümör regresyon derecelendirme sistemi (mrTRG) (55)



Tümör yatağındaki fibrotik değişiklikler ve içindeki canlı tümör hücresi varlığının değerlendirilmesinin MRG ile zor olması nedeniyle, NAT sonrası T-evresi(yT), yMRF, yEMVI ve sfinkter invazyonu değerlendirilmesi primer evrelemeye göre oldukça zorlaşmaktadır.

Mezorektal fasya (MRF)/ Sirküferansiyal rezeksiyon marjı (CRM):

MRG'de, MRF mezorektumu çevreleyen T2 hipointens ince bir çizgidir ve TME'ye rehberlik etmek için kullanılan anatomik fasyal bir düzlemdir. MRF'den uzaklık, ektramural rektal tümörün en periferik kenarı ile (EMVI, tümör depositleri ve kapsülü bozulmuş LN yapılarını da kapsayarak) MRF arasındaki en kısa mesafedir. MRG, ameliyat öncesi bu mesafenin ölçümünde en doğru ve güvenilir görüntüleme

yöntemidir. MRF durumu için üç basamaklı bir sistem kullanır: <1 mm mesafe “MRF tutulu”, 1–2 mm “MRF tehdit altında” ve >2 mm “MRF temiz” anlamına gelmektedir.

Ekstramural venöz invazyon (EMVI):

EMVI, patolojik bir tanı olup rektum duvarı muskularis propria dışında venöz yapıların içerisinde malign hücrelerin görülmesidir. Brown ve ark. (56) MRG'de EMVI'yi (mrEMVI) tanımlayarak, mrEMVI'nin prognostik öneminin patolojik olarak tespit edilen EMVI ile benzer olduğunu göstermiştir. EMVI, TNM evrelemede yer almasa da tedavi planlamasına ve risk sınıflandırmasına yardımcı olmak için varlığı veya yokluğu radyoloji raporuna dahil edilmelidir.

MRG 'da lenf nodunun değerlendirilmesi:

Lokal bölgesel LN tutulumu N+ hastalığı gösterirken, bölgesel olmayan lenf nodlarının varlığı metastatik hastalığı (M1) göstermektedir. Lokorejyonel (N evresi) lenf nodları mezorektal, alt mezenterik ve üst rektal, internal iliak ve obturator lenf nodları kapsarken; bölgesel olmayan (pelvik yan duvar / uzak veya M1) lenf düğümleri inguinal, eksternal iliak, common iliak, paraaortik lenf nodlarını içermektedir.

a-NAT öncesi lokorejyonel nodal evreleme:

NAT öncesi şüpheli lokorejyonel nodal (mezorektal, superior rektal, inferior mezenterik lenf nodları) evreleme için kullanılan Hollanda kriterleri hem Avrupa Gastrointestinal ve Abdominal Radyoloji Derneği (ESGAR) hem de Kolorektal ve Anal Kanser paneli tarafından benimsenmiştir. Bu değerlendirme kriterleri kısa aks uzunluğu ve morfolojik karakteristik özellikleri (düzensiz sınırlar, heterojen sinyal yoğunluğu, yuvarlak şekil) kapsamaktadır. Eğer bölgesel LN >9 mm ise morfolojiden bağımsız olarak şüpheli kabul edilmektedir. Kısa aksı 5–9 mm ise 2 adet morfolojik kriter (düzensiz sınırlar, heterojen sinyal yoğunluğu, yuvarlak şekil) gerekli iken; eğer <5mm

ise 3 adet kriter gerekmektedir. Lökorejyonel lateral pelvik duvar lenf nodlarında (internal iliak, obturator) ise >7 mm kısa aks uzunluğu şüpheli kabul edilmektedir.

b-NAT sonrası lokorejyonel nodal evreleme:

Bölgesel mezorektal, superior rektal ve inferior mezenterik LN için KRT sonrasında yapılan yeniden evreleme için, NAT öncesinde kullanılabilen Hollanda kriterleri geçerli değildir. Bunun yerine, şüpheli LN ve persiste tutulumun tanımlanması için boyut değerlendirilmektedir; $LN > 5$ mm şüpheli kabul edilmektedir. NAT sonrası LN'lerde diffüzyon kısıtlılığı kaybı sık görülmesi de tedavi yanıtı ile ilişkilidir. Pelvik yan duvar yerleşimli LN'u ise, internal iliak LN >4 mm; obturator LN >6 mm olması durumunda şüpheli kabul edilmektedir ve LR ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (57).

c-Lokorejyonel olmayan/uzak nodal evreleme:

Eksternal iliak, kommon iliak, paraaortik ve inguinal nodlar (rektal kanser dentat çizginin üzerindeyse), lokorejyonel olmayan/uzak lenf düğümleridir ve tutulum varsa M1 olarak kabul edilir. Lokorejyonel olmayan LN'ler kısa ekseninde >10 mm ölçülüyorsa şüpheli kabul edilmektedir. Bununla birlikte, tümör lokalizasyonu, beklenen drenaj paterni, malign özellikler (parankimal sinyal anormallliği, anormal lenf nodu sınırı, asimetri ve yuvarlak şekil) de dikkate alınmalıdır; çünkü LN'de kısa eksen büyümesi malignitenin spesifik bir göstergesi değildir ve posterior/caudal/medial external iliak bölge LN'lerin değerlendirilmesinde özellikle önemlidir. Genellikle 5 mm ve üzeri LN'ler patolojik olarak bilinmektedir. İnternal iliak LN için 4 mm ve obturator LN için 6mm sınır olarak kullanılmaktadır.

STAGING	TME (mesorectal, superior rectal)	Size (short axis)
		<5 mm: 3 5-9 mm: 2 > 9 mm: suspicious
	Internal Iliac	> 7 mm
	Obturator	>7 mm
	M1 (inguinal, external iliac, common iliac, retroperitoneal)	> 10 mm
	Mucin within the lymph nodes	Suspicious regardless of size or location*
RE-STAGING	TME (mesorectal, superior rectal)	Size (short axis)
		> 5 mm
	Internal Iliac	> 4 mm
	Obturator	>6 mm
	M1 (inguinal, external iliac, common iliac, retroperitoneal)	> 10 mm
	Mucin within the lymph nodes	Suspicious regardless of size or location*

* MRI is unable to differentiate cellular from acellular mucin

Şekil 6: Neoadjuvan tedavi öncesi ve sonrası evrelemede şüpheli lenf nodu kriterleri (58)

d-NAT sonrası klinik tam yanıt (cCR):

NAT sonrasında pelvik MRG ile rezidü varlığı, çevre yapılarda tutulum olup olmadığı, lokalizasyonu ve derecesi değerlendirilerek klinik yanıt derecesi belirlenmektedir. NAT sonrası her ne kadar standart tedavi TME olsa da cCR tespit edilen hastalarda deneyimli merkezlerde uygulanan WW protokolü alternatif bir yaklaşım olup cerrahi olmaksızın hastanın takibine imkân sağlamakta ve bu sayede cerrahinin morbidite ve mortalitesinden korunmaya olanak sağlamaktadır.

2.10.11. Neoadjuvan Tedavi Sonrası Yanıt Değerlendirme Zamanlaması ve Cerrahi İnterval

LARC tedavisinde, KRT sonrasında cerrahiye kadar olan optimal bekleme süresi konusunda herhangi bir konsensus bulunmamaktadır. Gecikmiş cerrahinin daha yüksek pCR oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yedi randomize çalışmayı içeren bir metaanalizde 3085 hasta değerlendirilmiş; LARC'de pCR'ye ulaşmak için en optimal zamanın 10. hafta olduğu ve cerrahi intervalin daha fazla uzatılmasının onkolojik sonuçlar üzerinde etkisi olmadığı bildirilmiştir (59). Ancak, bazı çalışmalarda daha uzun

cerrahi intervale bağı, fibrozis nedeniyle, pozitif cerrahi sınır insidansının arttığı bildirilmiştir (60). Ancak gecikmiş cerrahinin tedaviye zayıf yanıt verenlerde prognostik etkisi belirsizdir. NAT sonrası kötü yanıt veren (TRG2-3) 522 hastanın değerlendirildiği retrospektif bir kohort analizinde (61), uzun intervalin daha kötü DFS ($p < 0.001$), OS ($p = 0.004$) ile düşük sağkalım ($p = 0.005$) ve yüksek LR ($p = 0.008$) riski ile ilişkisi gösterilmiştir. Stockholm III çalışmasında (62) ise, SCRT sonrası cerrahi intervali daha uzun olan hastalarda (4–8 hafta), kısa intervale sahip (1 hafta) hastalara kıyasla daha fazla tümör regresyonu ve pCR tespit edilmiştir.

2.10.12. Neoadjuvan Tedavi Sonrası Yanıtın Patolojik Değerlendirilmesi

KRK için çok sayıda evreleme sistemi geliştirilmiş olmasına rağmen, Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC)'nin TNM evreleme sistemi en çok tavsiye edilendir. Patolojik değerlendirmede makroskobik ve mikroskobik olarak dikkat edilen pek çok kriter bulunmaktadır.

Makroskobik değerlendirme: Mezorektum bütünlüğü değerlendirilerek TME'un yeterliliği ve kalitesi hakkında fikir sahibi olunmaktadır. Bunun yanı sıra CRM'nin durumu, distal cerrahi sınır, çıkartılan LN sayısı da değerlendirilen kriterlerdendir.

Mikroskobik değerlendirme: TNM evrelemesi ile neoadjuvan öncesi klinik evre (cTNM) ve tedavi sonrası evre (ypTNM) karşılaştırılarak, NAT sonrası evrede gerileme olup olmadığı ve yanıt oranı değerlendirilmektedir.

a-Tümör farklılaşma derecesi (Grade):

Tümör farklılaşma derecesi(grade), bez (gland) yapılarının oluşumu ve yaygınlığına göre değerlendirilmektedir.

Grade 1: İyi diferansiye (>95 glandüler oluşum)

Grade 2: Orta diferansiye ($50-95$ glandüler oluşum)

Grade 3: Az diferansiye (%5-%50 glandüler oluşum)

Grade 4: İndiferansiye (<%5 glandüler oluşum)

b- Tümör Depozitleri, Perinöral İnvazyon (PNI), Lenfovasküler İnvazyon (LVI), Aselüler Müsin Havuzu:

Tümör depositleri, histopatolojik inceleme sırasında perikolorektal yağlı planda karşılaşılan adenokarsinom nodülleridir. Mezorektumdaki prevalansı %6-%64 arasında değişmektedir.

PNI, intramural ve ektramural olarak ayrı ayrı değerlendirilmektedir. İntramural PNI, Auerbach pleksus invazyonunu gösterirken; ektramural PNI, muskularis propriya yerleşimli sinir demetlerinin tutulumu olarak tanımlanmaktadır. Hemotoksilen eozin boyası kullanılarak değerlendirilen PNI'nın yanı sıra immünohistokimyasal olarak S100 protein kullanımının da faydalı olabileceği düşünülmektedir.

LVI, kan damarlarında ve/veya lenf damarlarında tümör hücrelerinin varlığının gösterilmesi olup, DM ve LN metastazı için yüksek risk faktörüdür ve mutlaka değerlendirilmelidir.

Rutin mikroskopik incelemede sıklıkla karşılaşılan aselüler müsin havuzu, pCR olan hastalarda sıklıkla görülmesine rağmen prognostik önemi net bilinmemektedir. NAT sonrası pCR'li LARC hastalarında aselüler müsin havuzunun invaziv tümör biyolojisinin işareti olabileceği ve özellikle LN'lerde tespit edildiği durumda ise kısa sağkalım habercisi olabileceğini gösteren çalışmalar (63) yanında sağkalımı etkilemediğini bildiren pek çok çalışma (64) mevcuttur.

c-Patolojik tam yanıt (pCR):

NAT kullanımı ile tümörde küçülme-ve histolojik değerlendirmede TME spesmeninde rezidü kanser hücresinin saptanmaması olarak bildirilen pCR kavramı gündeme gelmiştir. Mevcut literatüre göre pCR oranları %15-27 olarak bilinmektedir ve pCR tespit edilen hastalarda daha iyi 5 yıllık OS, DMFS, LR oranları bildirilmiştir (62).

Bu da beraberinde sfinkter koruyucu cerrahi ya da cerrahi tedavi olmaksızın organ koruyucu tedavi yaklaşımları gündeme getirmiştir.

Patolojik Tümör regresyonu derecelendirme sistemleri

Tümör regresyon derecesi (TRG), rektum kanserinin NAT'a histopatolojik yanıtının bir ölçüsüdür ve onkolojik sonuçlarla ilişkilidir. Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) (65)-CAP (66), Dworak/Rödel (67), Mandard (68), Ryan (69) Kanser Evrelemesi olmak üzere çeşitli TRG derecelendirme sistemleri kullanılmaktadır. (Tablo3).

Tablo 3: Patolojik tümör regresyon derecelendirme sistemleri

	AJCC-CAP (65,66)	DWORAK (67)	MANDARD (68)	MODİFİYE RYAN (69)
TRG 0	Rezidü tümör hücresi yok	Regresyon yok	-	Tümör hücresi yok (Tam yanıt)
TRG 1	Çok az sayıda tümör hücresi mevcut	Fibrozis ile birlikte baskın tümör hücreleri (>%50) (minimal yanı)	Tam yanıt, tümör hücresi yok	Tek kanser hücresi ya da seyrek kanser hücre grupları (Tama yakın yanıt)
TRG 2	Rezidü tümör ile desmoplastik yanıt mevcut	Fibrozisin baskın olduğu, az sayıda fakat kolayca bulunabilen tümör hücreleri	Fibröz yapılar içinde nadir rezidü tümör hücresi	Rezidü tümörden daha fazla fibrozis olması
TRG 3	Minimal tümör yanıtı	Fibrotik doku içinde bulunması oldukça zor olan, çok az sayıda tümör hücresi	Fibrozisin baskın olduğu rezidü tümör hücreleri	Rezidü kanser hücresinin fibrozisten daha fazla olması ya da fibrozis olmaksızın geniş rezidü olması
TRG 4	-	Tümör hücresi yok (tam yanıt)	Rezidü kanser olması, fibrozis daha az	-
TRG 5	-		Regresyon yok	-

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.2. HASTA SEÇİMİ

Bu çalışmada, Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Onkoloji Kliniği'ne Ocak 2016-Aralık 2023 tarihleri arasında LARC tanısıyla başvuran, multidisipliner tümör konseyinde değerlendirilen ve NAT (NAKRT/TNT) kararı alınan hastalar retrospektif olarak analiz edilmiştir.

Hastaların ilk başvuru anındaki şikayetleri, eşlik eden hastalıkları (komorbiditeler), performans durumu (ECOG), kan parametreleri (lenfosit, trombosit, lökosit, kreatinin, albümin vb.), görüntüleme tetkikleri (MRG, CT, USG, PET-CT), kolonoskopi ve kolonoskopik biyopsi sonuçları, uygulanan NAT protokolleri (NAKRT veya TNT), KT (eş zamanlı, indüksiyon, konsolidasyon ve adjuvan), RT (doz, fraksiyon), NAKRT/TNT öncesi ve sonrası laboratuvar ve görüntüleme sonuçları, NAKRT/TNT sırasında ve sonrasında oluşan yan etkiler, uygulanan cerrahi yöntem ve cerrahi sonrası patoloji ile laboratuvar verileri, takiplerde elde edilen görüntüleme ve laboratuvar bulguları hastane veri tabanı, PACS sistemi ve hasta dosyalarından tespit edilerek kayıt altına alınmıştır. Hasta verileri, SPSS 25.0 istatistik programı ile analiz edilmiştir.

Standart NAKRT (cerrahi öncesi KRT) ile TNT (cerrahi öncesi sırasıyla KRT ardından KT veya KT ardından KRT) tedavi modaliteleri, patolojik ve klinik tümör yanıtı, akut ve geç yan etkiler, OS, LC, DM ve DFS açısından karşılaştırılmıştır.

3.3. ÇALIŞMAYA DAHİL OLMA / DIŞLANMA KRİTERLERİ

3.3.1. Dahil Edilme Kriterleri:

- ✓ Patolojik olarak doğrulanmış rektal adenokarsinom tanılı (üst, orta, distal)
- ✓ Yaş aralığı: 18-70

- ✓ ECOG performans skoru: 0-2
- ✓ Pelvik MRG'da T3/T4 ve/veya N0-2 (Evre II-III)
- ✓ Standart NAKRT ya da TNT protokollerinden biri uygulanan
- ✓ NAKRT ya da TNT sonrası cerrahi uygulanan
- ✓ Yeterli böbrek, karaciğer, kemik iliği ve kardiyak fonksiyonlara sahip olan:
 - Wbc >4000/mm³
 - Plt >100,000/mm³
 - Hgb >10 g/dl
 - Kreatinin <1.5 N
 - Bilirubin <1.5 mg/dl
 - AST ve ALT ≤1.5 N
- ✓ Gastrointestinal obstrüksiyon olmayan/ obstrüksiyonu giderilen
- ✓ Daha önce rektum cerrahisi, KT ve pelvik RT öyküsü olmayan
- ✓ Tedavi sırasında etkili kontrasepsiyon uygulayan
- ✓ Tedavi öncesi ve sonrasında yapılmış kan parametreleri, görüntüleme tetkikleri ve histopatolojik verilerine ulaşılabilen
- ✓ Hasta dosyasında, tedavi öncesi imzalanan gönüllü onam formu bulunan

3.3.2. Dışlanma Kriterleri:

- ✓ <18 yaş
- ✓ Evre I hastalık
- ✓ Standart NAKRT ya da TNT protokollerinden biri uygulanmayan
- ✓ Daha önceden pelvik RT ya da KT öyküsü olan
- ✓ Nüks rektum kanseri
- ✓ Unrezektabl hastalık/ cerrahi olmamış
- ✓ Ciddi komorbidite varlığı

- ✓ Ciddi böbrek ve karaciğer yetmezliği (serum kreatinin <30 ml/min)
- ✓ Tedavi sırasında aktif enfeksiyonu bulunan
- ✓ İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan
- ✓ Hamilelik, emzirme döneminde bulunan
- ✓ Hasta dosyasında, tedavi öncesi imzalanan gönüllü onam formu bulunmayan
- ✓ Verilerine ulaşılamayan/eksik olan hastalar

3.3.3. Hastaların Performans Değerlendirmesi:

Hastaların performans değerlendirilmesi, genel sağlık durumuna 0-5 arası puan verilerek belirlenen ECOG performans skalası ile yapılmıştır. (0; çok iyi, 5; ölüm)

ECOG Performans Skoru

- ECOG 0: Normal aktivite
- ECOG 1: Semptomatik fakat hafif fiziksel aktivite yapabilmektedir
- ECOG 2: Günün yarısında yatakta fakat kendi bakımını yapabilmektedir
- ECOG 3: Günün yarısından fazlasını yatakta geçirmektedir, kendi bakımını yapmakta yetersizdir.
- ECOG 4: tüm gününü yatağa bağımlı geçirmektedir, özbakımını yapamamaktadır.

3.4. YÖNTEM

3.4.1. Hastaların Neoadjuvan Tedavi Modalitesi Kararı için Multidisipliner Değerlendirilmesi:

Hastalar, Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi'nde, Radyasyon onkolojisi, Genel cerrahi, Tıbbi onkoloji, Gastroenteroloji, Radyoloji, Nükleer Tıp ve Patoloji kliniklerinin katılımıyla gerçekleştirilen Rektum Tümörü Konseyi'nde multidisipliner olarak değerlendirilen; yaş, performans durumu (ECOG), komorbidite, tümör yerleşimi

ve evresi hesaba katılarak uygun tedavi protokolü belirlenen hastalar retrospektif olarak değerlendirildi.

Anal verge'den itibaren 0 ile 15. cm'ler arasındaki kolon segmenti rektum olarak tanımlandı. Anal girimden itibaren 0-5 cm distal rektum; 6-10 cm orta rektum; 11-15 cm arasındaki kısım ise üst rektum olarak sınıflandırıldı.

Multisidipliner tümör konseyinde değerlendirilen; fizik muayene, rektal tuşe, tam kan sayımı ve biyokimya parametreleri, tümör markerları (CEA, CA 19-9), kolonoskopi, kolonoskopik biyopsi, toraks ve üst batin CT, pelvis MRG, PET-CT ile evreleme yapılan 171 hasta çalışmaya dahil edildi.

3.4.2. Standart Neoadjuvan / Total Neoadjuvan Tedavi Seçimi

cT3N0-1M0 rektum kanserli, performansı iyi (ECOG 0-2) olan hastalara standart NAKRT uygulandı. Eş zamanlı standart KRT protokolü doğrultusunda, hastalara RT ile eş zamanlı kapesitabin ya da 5-FU uygulandı.

Radyolojik olarak değerlendirilen ve T4N0-2M0, bulky hastalık (>5 cm), EMVI pozitif, MRF tutulu (<1mm), N2, lateral lenf nodu ve tümör depoziti olan hastalara TNT protokolü uygulandı.

Neoadjuvan KT'nin zamanlamasına (indüksiyon/konsolidasyon KT) karar verilirken hastanın tümör yükü hesaba katıldı. Yüksek tümör yüküne sahip, bulky hastalığı olan, N2 hastalığa sahip olan, metastaz riski yüksek olarak değerlendirilen ve mikro metastazların daha erken dönemde kontrol edilmesinin onkolojik sonuçlarda iyileşme sağlayacağı düşünülen hastalarda indüksiyon KT (FOLFOX ya da CAPEOX) uygulandı. Diğer hastalara ise konsolidasyon KT (FOLFOX, CAPEOX ya da Kapeda) uygulandı.

Standart neoadjuvan kemoradyoterapide kullanılan konkomitan kemoterapi rejimleri:

- **Kapesitabin:**

Doz: 825 mg/m², günde iki kez (sabah ve akşam), oral

Uygulama Süresi: Radyoterapi süresince, hafta içi 5 gün boyunca

- **5-Fluorourasil (5-FU):**

Doz: 1000 mg/m²/gün, 1-5. günler ve 29-33. günler arasında, 120 saat sürekli intravenöz infüzyon

Uygulama Süresi: Radyoterapi ile eş zamanlı, 5 gün boyunca

Total neoadjuvan tedavi protokolünde kullanılan kemoterapi (indüksiyon-konsolidasyon) rejimleri:

FOLFOX rejimi: 5-florourasil (5-FU), folinat (leucovorin) ve oksaliplatin

- **Oksaliplatin:**

Doz: 85 mg/m², intravenöz

Uygulama: Tedavi döngüsünün başlangıcında ve sonrasında 15 gün ara ile

- **Leucovorin (Folinat):**

Doz: 200 mg/m², intravenöz

Uygulama: Oksaliplatin infüzyonundan 30 dakika önce

- **5-FU:**

Doz: 400 mg/m², intravenöz bolus olarak verilir. Ardından 600 mg/m², 22 saat sürekli infüzyon (IV) şeklinde uygulanır.

Uygulama: Oksaliplatin ve leucovorin infüzyonundan sonra başlatılır.

CAPOX rejimi: Kapesitabin ve oksaliplatin kombinasyonu

- **Oksaliplatin:**

Doz: 130 mg/m², intravenöz

Uygulama: Tedavi döngüsünün başlangıcında, sonrasında 21 gün arayla

- **Kapesitabin:**

Doz: 1000 mg/m², günde iki kez (sabah ve akşam), oral

Uygulama: 14 gün süreyle verilir, ardından 7 gün ara verilir (21 günlük döngü)

Oral Kapesitabin

Doz: 1000 mg/m², günde iki kez (sabah ve akşam), oral

Uygulama: 14 gün süreyle verilir, ardından 7 gün ara verilir (21 günlük döngü)

KT öncesinde yapılan kan tetkiklerinde; nötrofil >1500/mm³, trombosit >100.000/ mm³, serum kreatinini <1,5 x normalin üst sınırı) ve alkalen fosfataz <3 x normalin üst sınırı; bilirubin<1,5 x normalin üst sınırı ve ALT, AST <2 x normalin üst sınırı olan hastalara KT uygulandı ve KT protokolü seçimi hekimin tercihine bırakıldı. Hastalar tedavi başlangıcında ve sonrasında haftalık olarak, fizik muayene, ECOG, tam kan sayımı ve kan biyokimyası, toksisite sorgulanması ile değerlendirildi.

3.4.3.Kemoterapi ile Eş Zamanlı Uygulanan Radyoterapi Protokolü ve Hedef Tedavi Alanlarının Belirlenmesi:

Hastalara RT planlaması amacıyla; supin, ayaklar gantrye doğru, baş altı köpük ve diz altı desteği ile pozisyon verilerek, 3mm kesit aralıklarla simülasyon CT (sim CT)'si çekildi. Sim-CT, son 10 gün içinde çekilen pelvis MRG ve PET/CT ile füzyon yapıldı, yapılan füzyon görüntüleri uzman bir radyolog tarafından kontrol edildi. Tedavi hedef hacimleri belirlendikten sonra tüm hastalara volümetrik ark tedavisi (VMAT)/ yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) ile radyasyon fiziği uzmanı tarafından planlama yapıldı.

Tedavi hedef alanları

Tüm hastalarda, görüntüleme tetkikleri kılavuzluğunda, efektif tedavi alanına gross tümör volümü (GTV), tutulu lenf nodları, internal iliak lenfatikler, mezorektum, presakral alan ve obturatuvar LN'ları dahil edildi. T4 hastalık durumunda eksternal iliak lenfatikler, perianal tutulum durumunda ise inguinal nodal bölge ve eksternal sfinkter invazyonu varsa iskiorektal bölge tedavi alanına dahil edildi.

Gross tümör volümü (GTV):

GTV_p: Primer tümör, gross ektramural vasküler invazyon

GTV_n: Tutulu lenf nodları

Klinik hedef volüm (CTV):

CTV_p: GTV_p +10mm marj

CTV_n: GTV_n +5mm

CTV_{elektif}: Mezurektum*, internal iliak, obturatuvar, presakral** alan

-Genitoüriner yapılara uzanım varsa (prostat, seminal vezikül, serviks, vajen, ve/veya mesane) —> eksternal iliak alan

-Perianal, anal kanal uzanımı, posterior vajen, external anal sfinkter tutulumu, inguinal N+ varsa —> inguinal nodal alan, eksternal iliak

-Eksternal anal sfinktere ya da iskiorektal fossaya uzanım varsa—>iskiorektal fossa

CTV_{total}: CTV_p+CTV_n+CTV_{elektif}

Planlanan hedef volüm:

PTV: CTV_{total} +3-5mm

*Genel olarak üst sınırı S2-S3 / rektosigmoid bileşke / IMA'nın superior rektal arter ve sigmoid artere ayrıldığı yer; alt sınırı levator aninin rektumla birleştiği yer olarak belirlendi. Mezurektum, GTV_{p/n} 'nin kranial ve kaudal olarak 2-3 cm'lik mesafesini kapsayacak şekilde, öndeki organlara 1cm girilerek konturlandı.

**Üst sınırı L5-S1/kommon iliak arterin internal ve eksternal iliak artere ayrılma noktası/sakral promontorium/ en proksimaldeki LN veya GTV'nin 2 cm üstünden başlandı.

Radyoterapi doz / fraksiyon şeması:

GTV: 50-50,4 Gy(1,8-2Gy/f)

PTV: 45-50 Gy(1,8-2Gy/f)

3.4.4. Risk Altındaki Organ Doz Limitleri:

Risk altındaki organlar (OAR) olarak mesane, prostat, barsaklar ve femur başı konturlandı. Toksisite değerlendirmesi yapabilmek amacıyla aldığı doz ve doz volümleri değerlendirildi; sağlam dokuların tolerans sınırlarını aşmamasına özen gösterildi. VMAT/IMRT ile planlama yapılan hastalar Rapid Arc-Trilogy cihazı ile tedaviye alındı. Tedavi öncesinde ve sonrasında haftalık olarak Cone beam CT çekildi ve alan kontrolleri yapıldı.

Tablo 4: Risk Altındaki Organ Doz Limitleri (70)

Bağırsak		Mesane		Femur başı	
V35	<180CC	V40	<%40	V40	<%40
V40	<100CC	V45	<%15	V45	<%25
V45	<65CC	V50	-	V50	-

3.4.5. Neoadjuvan Tedavi Sonrası Yanıt Değerlendirmesi:

NAT tamamlandıktan 8 hafta sonra, tedaviye yanıt-regresyon değerlendirilmesi ve yeniden evreleme (rTNM evrelemesi) için hastalar rektum MRG, difüzyon MRG, batın CT, toraks CT ile multidisipliner tümör konseyinde tecrübeli bir radyolog tarafından değerlendirildi. Olası MRF tutulumu, LN tutulumu, sfinkter, periton, çevre organ invazyonu (prostat, uterus vs) açısından incelendi. Metastaz açısından klinik şüphe söz konusu olması durumunda PET-CT istenildi. Hastaların NAT öncesi ve sonrası görüntülemeleri, tümör markerları, inflamatuvar belirteçleri karşılaştırılarak tedaviye yanıt değerlendirildi ve mrTRG ile evrelendi (Tablo 2). Aynı zamanda hastalar tecrübeli bir cerrah tarafından tedavi sonrası endoskopik olarak regresyon açısından

değerlendirildi. Radyolojik ve endoskopik değerlendirme göz önüne alınarak cCR tahmininde bulunuldu.

3.4.6. Cerrahi Protokolü ve Zamanlaması:

NAKRT tamamlandıktan 8-10 hafta sonra tüm hastalara TME uygulandı. Cerrahinin tipine, tümörün yerleşimine göre karar verilmiş olup, üst-orta rektum yerleşimli tümörü olan hastalara Low Anterior Rezeksiyon (LAR) uygulanırken; alt rektum yerleşimli tümör veya anal kanal uzanımı olan hastalara APR uygulandı.

3.4.7. Neoadjuvan KRT/TNT sonrası patolojik yanıt değerlendirilmesi:

TME sonrası cerrahi spesmen, mezorektum bütünlüğü açısından uzman bir patolog tarafından değerlendirildi. TME'nin yeterliliği ve kalitesi (komplet, inkomplet) hakkında fikir sahibi olundu. Histolojik subtip (adenokarsinom, musinöz karsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom vb.), TNM evrelemesi, LN tutulumu ve oranı, CRM durumu (temiz, tutulu, riskli), grade, PNI, LVI, tümör depozitleri, tomurcuklanma, cerrahi sınır durumu patolog tarafından değerlendirildi ve patolojik tümör regresyon derecelendirme sistemleri kullanılarak evrelendi (Cap₍₆₆₎, Dworak₍₆₇₎, Mandard₍₆₈₎, ve Ryan₍₆₉₎). (Tablo 3)

3.4.8. Neoadjuvan KRT/TNT sonrası toksisite değerlendirilmesi:

Akut yan etkilerin değerlendirilmesi

Akut yan etki değerlendirmesi Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) ve The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)'nin akut radyasyon toksisite kriterleri (Tablo 5) kullanılarak, haftalık vizitler sırasında hastalardaki tedaviye bağlı yan etkiler değerlendirildi.

(0: Toksisite yok, 5: Ölüm)

Tablo 5: RTOG / EORTC akut radyasyon toksisite skorlama kriterleri

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Gastro-intestinal Sistem	Bağırsak alışkanlıklarında medikasyon gerektirmeyen değişiklik ya da sıklığında artış, analjezik gerektirmeyen rektal rahatsızlık	Parasempatolitik medikasyon (lomotil vb.) gerektiren ishal, analjezik gerektiren rektal-abdominal ağrı, Tampon gerektirmeyen muköz akıntı.	Parenteral destek gerektiren diyare/tampon gerektiren ciddi muköz akıntı ya da kanama.	Akut veya subakut obstrüksiyon, fistül, perforasyon/transfüzyon gerektiren gis kanaması/tüp dekompresyonu veya bağırsak diversiyonu gerektiren abdominal ağrı ya da tenesmus.
Genitoüriner Sistem	Miksiyon- noktüri sıklığının tedavi öncesine göre 2x olması, medikasyon gerektirmeyen urgency, dizüri	Saatte 1'den az sıklıkta miksiyon (gün:12-16 kere miksiyon, nokturi gün:5-8 kere), lokal anestetik gerektiren mesane spasmı, dizüri, urgency	Saatte birden daha sık miksiyon ya da noktüri (gün>16 kere miksiyon, nokturi gün>8 kere), düzenli narkotik tedavisi gerektiren urgency, dizüri, mesane spasmı, Pıhtılı/ pıhtısız Gross hematüri	Transfüzyon gerektiren hematüri, akut mesane obstrüksiyonu (pıhtıya sekonder olmayan), ülser, nekroz
Cilt	Foliküler-soluk eritem, epilasyon, kuru deskuamasyon, azalmış terleme	Hassas veya parlak eritem, yama şeklinde yaş deskuamasyon, orta şiddette ödem	Deri katları dışında birleşme eğiliminde yaş deskuamasyon, ciddi ödem	Ülser, hemoraji, nekroz
HEMATOLOJİK				
WBC	3.0 - < 4.0	2.0 - < 3.0	1.0 - < 2.0	< 1.0
Platelet	75 - < 100	50 - < 75	25 - < 50	<25 ya da spontan kanama
Hgb/Hct	11 - 9.5 (28% - < 32%)	< 9.5 - 7.5 (< 28%)	< 7.5 - 5.0 (transfüzyon ihtiyacı)	-
Nötrofil	1.5 - < 1.9	1.0 - < 1.5	0.5 - < 1.0	< 0.5 ya da sepsis

Geç Yan Etkilerin Değerlendirilmesi:

Radyoterapiye bağlı geç yan etki değerlendirilmesinde RTOG/EORTC'nin geç radyasyon toksisite kriterleri (Tablo 6) kullanılan hastaların geç dönem toksisite sonuçları değerlendirildi.

(0: Toksisite yok, 5: Ölüm)

Tablo 6: RTOG / EORTC geç radyasyon morbidite skorlama kriterleri

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Cilt	Hafif atrofi; pigmentasyonda değişiklik, kısmi kıl kaybı	Yama şeklinde atrofi; orta derecede telenjektazi, total kıl kaybı	Yaygın atrofi; gross telenjektazi	Ülserasyon
İnce /Kalın Bağırsak	Hafif şiddette diyare ve kramp; günde 5 kez bağırsak hareketi; hafif rektal akıntı veya kanama, rahatsızlık	Orta şiddette diyare ve kolik ağrı; günde >5 kez bağırsak hareketi; aşırı rektal mukus veya aralıklı rektal kanama.	Cerrahi gerektiren obstrüksiyon veya kanama.	Nekroz, perforasyon, fistül
Mesane	Hafif epitelyal atrofi; minör telenjektazi (mikroskopik hematüri)	Orta sıklıkta miksiyon; yaygın telenjektazi; intermittan makroskopik hematüri	Çok sık miksiyon ve dizüri; ciddi yaygın telenjektazi (sıklıkla peteşi ile birlikte); sık hematüri; mesane kapasitesinde azalma (<150 cc)	Nekroz, kontrakte mesane (mesane kapasitesi <100 cc); ciddi hemorajik sistit
Kemik	Aseptomatik; büyüme geriliği yok; azalmış kemik dansitesi	Orta şiddette ağrı veya hassasiyet; büyüme geriliği; düzensiz kemik sklerozu	Ciddi ağrı veya hassasiyet; kemik büyümesinin tamamen durması; yoğun kemik sklerozu	Nekroz/Spontan fraktür

3.5. İSTATİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler “IBM SPSS Statistics for Windows. Version 25.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corp., Armonk, NY, ABD)” kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için n ve %, sürekli değişkenler için Mean±SD olarak sunulmuştur. Klinik grupları arasında sağ kalım DFS, DMFS, LRFS sürelerinin karşılaştırılmasında Kaplan Meier yöntemi kullanılmıştır. Çeşitli klinik değişkenlerin sağkalım, DM, LR, DFS ayırımına ait ROC Curve sonuçları verilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Chi Square test ve Fisher’s Exact test kullanılmıştır. İkili grup karşılaştırmasında ise parametrik testlerden Independent t test kullanılmıştır, $p<0.05$ istatistikçe anlamlı kabul edilmiştir.

3.6. ETİK KURUL ONAYI

Araştırma, Helsinki Deklarasyonu ve iyi klinik uygulama ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür. Hastaların hakları ve araştırma etik kurallarına uyum sağlanmıştır. Etik kurul onayı, Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu şehir hastanesi etik kurulu tarafından 03.05.2021 tarihinde E-48670771-514.10 sayılı karar ile alınmıştır.

4- BULGULAR

Ocak 2016 ile Aralık 2023 tarihleri arasında, Prof Dr Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Onkoloji Kliniği’ne LARC tanısı ile başvuran ve çalışmaya dahil edilen 171 hastanın özellikleri Tablo 7’de yer almaktadır. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması $59,17\pm 11,12$ yıl olup; %70,8’i 65 yaşın altındaydı ve %63,2’si erkekti.

Hastaların %73,1'inin komorbiditesi mevcut iken, 141(% 82,5)'inde aile hikayesi mevcut değildi. Performans durumu ECOG 0 olan hastalar, tüm hasta popülasyonunun %81,7'sini oluştururken; %14,8'i ECOG 1 ve %3,5'i ECOG 2 olarak izlendi. Hastaların %73,1'inde eşlik eden komorbid hastalık mevcuttu ve %53,3'ü A kan grubuna sahipti.

Hastaların 95 (%55,6)'i NAKRT alırken, 76 (%44,4)'sı TNT aldı. T3 tümöre sahip hasta sayısı NAKRT ve TNT kollarında sırasıyla 90 (% 94,7) ve 65 (%85,5) iken; T4 tümöre sahip hasta sayısı ise 5 (%9,4) ve 11 (%14,5) olarak tespit edilmiştir. Tüm popülasyonun %56,7'si N1 iken; N2 hastalık %22,2 olarak belirlenmiştir. TNT grubunda N2 hastalığa sahip hastalar grubun % 31,6'sını oluştururken; NAKRT kolundaki N2 hastalar grubun %14,7'sini oluşturmaktadır.

Tümör yerleşimi değerlendirildiğinde popülasyonun çoğunluğunu alt rektum yerleşimli hastalar oluşturmaktadır. MRF tutulumu olmayan hastalar popülasyonun % 77,8'i olup, MRF tutulu/yakın olan hastalar NAKRT kolunda %8,4/ %10,5 ve TNT kolunda %14,5/ %11,8 olup her iki grupta dengeli dağılmaktadır. Tüm hastaların %95,9'u düşük histolojik gradeli iken; %98,8'i adenokarsinom patolojik subtipine sahiptir.

Hastaların %75,4'üne LAR cerrahi prosedürü uygulanırken, %24,6'sına APR uygulanmıştır. TME açısından değerlendirildiğinde %97,7 oranında TME uygulanırken; TME uygulanamayan 4(%2,3) hasta mevcut olup hastaların tamamı TNT grubundadır.

TNT grubundaki hastaların 18(%23,7)'i indüksiyon KT alırken, 68(% 89,5)'i konsolidasyon KT almıştır. Hem indüksiyon hem konsolidasyon KT alan hasta sayısı 10(%14,5)'dur. Ortalama takip süresi 44,92±22,00 aydır. Genel sağkalım %70,2 olup, NAKRT grubunda %63,2 ve TNT grubunda %78,9 olarak tespit edilmiştir. Tüm popülasyonda LR oranı %12,9 ve DM oranı %25,7 olarak saptanmıştır.

Tablo 7: Hastalara Ait Sosyodemografik ve Klinik Özellikler (n=171)

Değişkenler	Total (N)% 171	NAKRT N (%) 95(%55,6)	TNT N (%) 76(%44,4)	p
Yaş				
Mean±SD	59,17±11,12	59,96±11,37	58,22±10,48	0.304 ^a
Median (min-max)	60,0 (28-84)	61,0 (29-84)	59,0 (28-81)	
<65	121 (70,8)	64 (67,4)	57 (75)	0.276 ^b
≥65	50 (29,2)	31 (32,6)	19 (25)	
Cinsiyet				
Kadın	63 (36,8)	37 (38,9)	26 (34,2)	0.523 ^b
Erkek	108 (63,2)	58 (61,1)	50 (65,8)	
Komorbitide				
Yok	46 (26,9)	29 (30,5)	17 (22,4)	0.232 ^b
Var	126 (73,1)	66 (69,5)	59 (77,6)	
Aile Hikayesi				
Yok	141 (82,5)	85 (89,5)	56 (73,7)	0.007 ^b
Var	30 (17,5)	10 (10,5)	20 (26,3)	
ECOG				
0	94 (81,7)	42 (75)	52 (88,1)	0.059 ^c
1	17 (14,8)	10 (17,9)	7 (11,9)	
2	4 (3,5)	4 (7,1)	0 (0)	
Kan Grubu				
0	46 (27,5)	28 (29,8)	18 (24,7)	0.134 ^c
A	89 (53,3)	52 (55,3)	37 (50,7)	
B	25 (15,0)	13 (13,8)	12 (16,4)	
AB	7 (4,2)	1 (1,1)	6 (8,2)	
Başlangıç T Evresi				
T3	155 (90,6)	90 (94,7)	65 (85,5)	0.040 ^b
T4	15 (9,4)	5 (5,3)	11 (14,5)	
Başlangıç N Evresi				
N0	36 (21,1)	24 (25,3)	12 (15,8)	0.022 ^b
N1	97 (56,7)	57 (60)	40 (52,6)	
N2	38 (22,2)	14 (14,7)	24 (31,6)	
Tümör Yerleşimi				
Üst	50 (29,2)	22 (23,2)	28 (36,8)	0.148 ^b
Orta	48 (28,1)	29 (30,5)	19 (25)	
Alt	73 (42,7)	44 (46,3)	29 (38,2)	
MRF Tutulumu				
Yok	133 (77,8)	77 (81,1)	56 (73,7)	0.412 ^b
Yakın	19 (11,1)	10 (10,5)	9 (11,8)	
Var	19 (11,1)	8 (8,4)	11 (14,5)	
Patoloji				
Adenokarsinom	169 (98,8)	94 (98,9)	75 (98,7)	0.874 ^b
Nöroendokrin tümör	2 (1,2)	1 (1,1)	1 (1,3)	
Cerrahi prosedür				
APR	42 (24,6)	20 (21,1)	22 (28,9)	0.113 ^c
LAR	129 (75,4)	75 (78,9)	54 (71,1)	

Değişkenler	Total (N)% 171	NAKRT N (%) 95(%55,6)	TNT N (%) 76(%44,4)	p
Total Mezorektal Eksizyon				
Var	167 (97,7)	95 (100)	72 (94,7)	0.037 ^c
Yok	4 (2,3)	0 (0)	4 (5,3)	
İndüksiyon KT				
Var	18 (10,5)	0 (0)	18 (23,7)	<0.001 ^b
Yok	153 (89,5)	95 (100)	58 (76,3)	
Konsolidasyon KT				
Var	68 (39,8)	0 (0)	68 (89,5)	<0.001 ^b
Yok	103 (60,2)	95 (100)	8 (10,5)	
Grade				
1-2	164 (95,9)	91 (95,8)	73 (96,1)	0.622 ^c
3	7 (4,1)	4 (4,2)	3 (3,9)	
Sağkalım				
Sağ	120 (70,2)	60 (63,2)	60 (78,9)	0.025 ^b
Ex	51 (29,8)	35 (36,8)	16 (21,1)	
Takip süresi (ay)				
Mean±SD	44,92±22,00	45,47±23,33	44,25±20,38	0.730 ^a
Median (min-max)	42,4 (2,7-114,3)	43,9 (2,7-99,2)	42,0 (3,2-114,3)	

Tablo 8’de görüldüğü gibi tedavi modaliteleri sonrasında dört farklı regresyon derecelendirme sistemi (66-69) ile yanıt değerlendirildiğinde, iki grup arasında tedavi yanıt ve regresyon derecesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) ve her iki kolda pCR ve cCR elde etme oranları benzer olarak saptanmıştır. NAT sonrası cerrahi spesimende ypN ve ypT evresi değerlendirildiğinde, grupların benzer sonuçlara sahip olduğu gösterilmiştir.

TNT kolunda sağkalım oranının NAKRT’ye kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak LR ve DM insidansının gruplar arasında benzerlik gösterdiği tespit edilmiştir (sırasıyla $p=0,025$; $p=0,919$; $p=0,109$).

Tablo 8: Tedavi Yöntemlerine Göre Yanıt Değerlendirilmesi

DEĞİŞKENLER	NAKRT N (%)	TNT N (%)	P DEĞERİ
Dworak Regresyon Skoru			
1-2	53 (55,8)	42 (55,3)	0.945
3-4	42 (44,2)	34 (44,7)	
Mandard Sınıflandırması			
3-4	45 (47,4)	37 (47,7)	0.864
1-2	50 (52,6)	39 (51,3)	
pCR			
Yok	66 (69,5)	46 (60,5)	0.221
Var	29 (30,5)	30 (39,5)	
cCR			
Yok	48 (50,5)	34 (44,7)	0.451
Var	47 (49,5)	42 (55,3)	
ypN evresi			
N0	69 (72,6)	53 (69,7)	0.427
N1	21 (22,1)	15 (19,7)	
N2	5 (5,3)	8 (10,6)	
ypT evresi			
TIS-tam yanıt	19 (20)	21 (27,6)	0.222
T1	5 (5,3)	3 (3,9)	
T2	20 (21,1)	8 (10,5)	
T3	47 (49,5)	37 (48,7)	
T4	4 (4,2)	7 (9,2)	
Lokal Rekürrens			
Yok	83 (87,4)	66 (86,8)	0.919
Var	12 (12,6)	10 (13,2)	
Uzak Metastaz			
Yok	66 (69,5)	61 (80,3)	0.109
Var	29 (30,5)	15 (19,7)	
Sağkalım			
Sağ	60 (63,2)	60 (78,9)	0.025
Ex	35 (36,8)	16 (21,1)	

Pearson Chi Square test, $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

pCR ile ilişkili klinik değişkenler değerlendirildiğinde (Tablo 9), negatif PNI ($p < 0.001$), negatif LVI ($p = 0.004$), Grade1-2 ($p = 0.049$) ye sahip olan hastalarda pCR istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca üst rektum yerleşimi ve tutulu LN sayısının < 10 olması da istatistiksel anlamlılığa ulaşmamasına rağmen pCR insidansını artıran diğer parametreler olarak belirlenmiştir.

Tablo 9: pCR ile Klinik Değişkenlerin Karşılaştırılması

pCR			
DEĞİŞKENLER	VAR N (%)	YOK N (%)	P DEĞERİ
PET-CT SUV _{max}			
Mean±SD	17,13±11,88	16,89±9,87	0.902 ^c
Çıkarılan / Tutulu LN			
	0,06±0,12	0,04±0,09	0.259 ^c
PNI			
Yok	50 (45)	61 (55)	<0.001 ^a
Var	4 (8,5)	43 (91,5)	
LVI			
Yok	50 (39,7)	76 (60,3)	0.004 ^a
Var	5 (13,9)	31 (86,1)	
TM Yerleşimi			
Üst	22 (44)	28 (56)	0.059 ^a
Orta	19 (39,6)	29 (60,4)	
Alt	18 (24,7)	55 (75,3)	
Budding			
Yok	53 (33,1)	107 (66,9)	0.191 ^b
Var	6 (54,5)	5 (45,5)	
Tümör Depoziti			
Yok	49 (33,3)	98 (66,7)	0.426 ^a
Var	10 (41,7)	14 (58,3)	
Grade			
1-2	54 (32,9)	110 (67,1)	0.049 ^b
3	5 (71,4)	2 (28,6)	
İndüksiyon KT			
Var	9 (50)	9 (50)	0.144 ^a
Yok	50 (32,7)	103 (67,3)	
Konsolidasyon KT			
Var	26 (38,2)	42 (61,8)	0.404 ^a
Yok	33 (32)	70 (68)	
Anal Vergeden Uzaklık			
0-5	22 (31,9)	47 (68,1)	0.290 ^a
5-10	15 (29,4)	36 (70,6)	
10-15	22 (43,1)	29 (56,9)	
Başlangıç N evresi			
N0	15 (41,7)	21 (58,3)	0.342 ^a
N1	29 (29,9)	68 (70,1)	
N2	15 (39,5)	23 (60,5)	
Kan Grubu			
0	18 (39,1)	28 (60,9)	0.735 ^b
A	29 (32,6)	60 (67,4)	
B	7 (28)	18 (72)	
AB	3 (42,9)	4 (57,1)	

Metformin Kullanımı			
Var	14 (38,9)	22 (61,1)	0.553 ^a
Yok	45 (33,3)	90 (66,7)	
İndüksiyon KT Ajanı			
Oksaliplatinsiz	53 (34,4)	101 (65,6)	0.942 ^a
Oksaliplatinli	6 (35,3)	11 (64,7)	
Müsinöz Komponent			
Yok	44 (74,6)	94 (83,9)	0.141 ^a
Var	15 (25,4)	18 (16,1)	
Tutulu LN			
<10	56 (94,9)	112 (100)	0.051 ^b
>10	3 (5,1)	0 (0)	

a:Pearson Chi Square test, b:Fisher's Exact test, c:Independent t test, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

cCR ile ilişkili klinik belirteçler değerlendirildiğinde (Tablo 10), negatif PNI (p<0.001), negatif LVI (p=0.002), başlangıç N evresi (p=0.013) ile cCR arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilmiştir.

Tablo 10: cCR ile Klinik Değişkenlerin Karşılaştırılması

cCR			
DEĞİŞKENLER	VAR N (%)	YOK N (%)	P DEĞERİ
PET-CT SUV _{max}			
Mean±SD	17,54±10,93	16,36±10,25	0.540 ^c
Çıkarılan/ Tutulu LN			
	0,04±0,10	0,05±0,10	0.928 ^c
PNI			
Yok	70 (63,1)	41 (36,9)	<0.001 ^a
Var	15 (31,9)	32 (68,1)	
LVI			
Yok	75 (59,5)	51 (40,5)	0.002 ^a
Var	11 (30,6)	25 (69,4)	
TM Yerleşimi			
Üst	27 (54)	23 (46)	0.247 ^a
Orta	29 (60,4)	19 (39,6)	
Alt	33 (45,2)	40 (54,8)	

Budding				
Yok	82 (51,2)	78 (48,8)	0.426 ^a	
Var	7 (63,6)	4 (36,4)		
Tümör Depoziti				
Yok	76 (51,7)	71 (48,3)	0.823 ^a	
Var	13 (54,2)	11 (45,8)		
Grade				
1-2	84 (51,2)	80 (48,8)	0.446 ^a	
3	5 (71,4)	2 (28,6)		
İndüksiyon KT				
Var	13 (72,2)	5 (27,8)	0.070 ^a	
Yok	76 (49,7)	77 (50,3)		
Konsolidasyon KT				
Var	36 (52,9)	32 (47,1)	0.849 ^a	
Yok	53 (51,5)	50 (48,5)		
Anal Vergeden Uzaklık				
0-5	35 (50,7)	34 (49,3)	0.960 ^a	
5-10	27 (52,9)	24 (47,1)		
10-15	27 (52,9)	24 (47,1)		
Başlangıç N Evresi				
N0	23 (63,9)	13 (36,1)	0.013 ^a	
N1	41 (42,3)	56 (57,7)		
N2	25 (65,8)	13 (34,2)		
Kan Grubu				
0	21 (45,7)	25 (54,3)	0.286 ^b	
A	46 (51,7)	43 (48,3)		
B	13 (52)	12 (48)		
AB	6 (85,7)	1 (14,3)		
Metformin Kullanımı				
Var	17 (47,2)	19 (52,8)	0.514 ^a	
Yok	72 (53,3)	63 (46,7)		
İndüksiyon KT Aşamı				
Oksaliplatinsiz	82 (53,2)	72 (46,8)	0.344 ^a	
Oksaliplatinli	7 (41,2)	10 (58,8)		
Müsinöz Komponent				
Yok	68 (76,4)	70 (85,4)	0.138 ^a	
Var	21 (23,6)	12 (14,6)		
Tutulu LN				
<10	87 (97,8)	81 (98,8)	0.990 ^b	
>10	2 (2,2)	1 (1,2)		

a:Pearson Chi Square test, b:Fisher's Exact test, c:Independent t test, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 11: Çeşitli Parametrelerin Sağkalımı Öngörmedeki Gücünün Değerlendirilmesi

Değişkenler	AUC	%95 CI	Cut-Off	Sensitivity (%)	Specificity (%)	P Değeri
Tutulu/Çıkarılan LN	0.514	0.402-0.626	$\geq 0,01$	29,7	73,3	0.810
NAT sonrası Tümör Çapı*	0.518	0.408-0.628	$\leq 1,95$	51,4	50,0	0.753
NAT sonrası İnvazyon Derinliği**	0.540	0.433-0.647	$\leq 0,65$	51,4	47,7	0.482
NAT öncesi PET-CT SUV _{max}	0.526	0.417-0.635	$\leq 14,05$	51,4	50,0	0.649
Total Çıkarılan LN sayısı	0.553	0.453-0.652	$\leq 14,50$	52,1	55,1	0.287

AUC, Eğrinin altında kalan alan; %95CI, Güven aralığı

Tablo 12: Çeşitli Parametrelerin PFS Öngörmedeki Gücünün Değerlendirilmesi

Değişkenler	AUC	%95 CI	Cut-Off	Sensitivity (%)	Specificity (%)	P Değeri
Tutulu/Çıkarılan LN	0.513	0.314-0.541	$\geq 0,01$	28,1	72,5	0.224
NAT sonrası Tümör Çapı*	0.544	0.434-0.654	$\leq 1,95$	50,0	51,0	0.506
NAT sonrası İnvazyon Derinliği**	0.546	0.432-0.659	$\leq 0,65$	54,5	52,3	0.489
NAT öncesi PET-CT SUV _{max}	0.566	0.452-0.680	$\geq 14,65$	57,1	56,1	0.421
Total Çıkarılan LN sayısı	0.536	0.434-0.637	$\leq 14,50$	52,2	55,0	0.478

AUC, Eğrinin altında kalan alan; %95CI, Güven aralığı

Tablo 13: Çeşitli Parametrelerin DM Öngörmedeki Gücünün Değerlendirilmesi

Değişkenler	AUC	%95 CI	Cut-Off	Sensitivity (%)	Specificity (%)	P Değeri
Tutulu/Çıkarılan LN	0.536	0.375-0.697	$\geq 0,01$	35,7	73,4	0.661
NAT sonrası Tümör Çapı*	0.572	0.459-0.686	$\leq 1,85$	50,0	50,5	0.224
NAT sonrası İnvazyon Derinliği**	0.603	0.497-0.708	$\leq 0,55$	53,1	58,2	0.085
NAT öncesi PET-CT SUV _{max}	0.532	0.421-0.644	$\leq 14,05$	53,1	50,5	0.586
Total Çıkarılan LN sayısı	0.563	0.458-0.668	$\leq 14,50$	57,5	56,3	0.231

AUC, Eğrinin altında kalan alan; %95CI, Güven aralığı

Tablo 14: Çeşitli Parametrelerin LR Öngörmedeki Gücünün Değerlendirilmesi

Değişkenler	AUC	%95 CI	Cut-Off	Sensitivity (%)	Specificity (%)	P Değeri
Tutulu/Çıkarılan LN	0.510	0.310-0.555	$\geq 0,01$	27,1	71,5	0.206
NAT sonrası Tümör Çapı*	0.542	0.432-0.641	$\leq 1,96$	50,0	52,0	0.560
NAT sonrası İnvazyon Derinliği**	0.540	0.430-0.660	$\leq 0,66$	53,5	51,3	0.389
NAT öncesi PET-CT SUV _{max}	0.560	0.450-0.681	$\geq 14,60$	56,1	55,1	0.420
Total Çıkarılan LN sayısı	0.563	0.429-0.744	$\leq 14,50$	60,0	54,8	0.210

AUC, Eğrinin altında kalan alan; %95CI, Güven aralığı

*: NAT sonrası tümör çapı(cerrahi spesmende tespit edilen)

**: NAT sonrası invazyon derinliği(cerrahi spesmende tespit edilen)

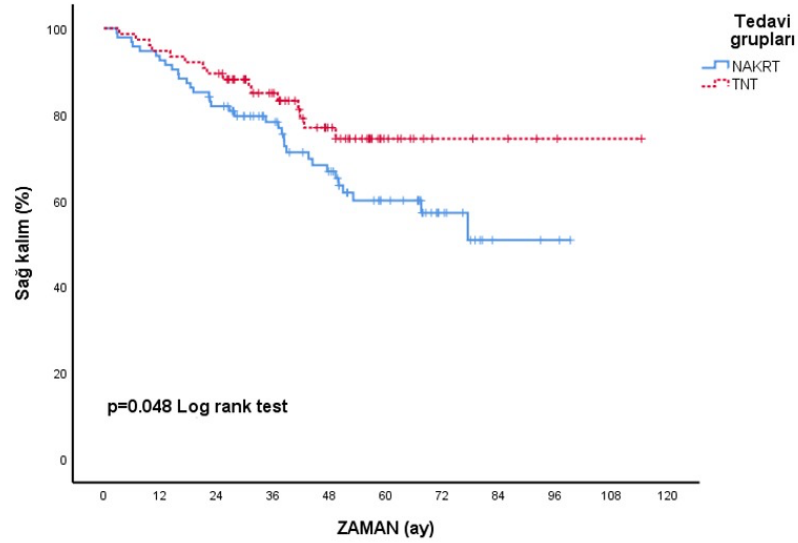
Tablo 11’de görüldüğü gibi tutulu/çıkarılan LN oranı ($p=0.810$), NAT sonrası tümör çapı ($p=0.753$), NAT sonrası invazyon derinliği ($p=0.482$), NAT öncesi PET-CT SUV_{max} değeri ($p=0.649$) ve total çıkarılan LN sayısının ($p=0.287$) sağkalım tahmini yapmak için tek başına yeterli olmadığı görülmüştür.

Tablo 12’de PFS tahmini yapmada tutulu/çıkarılan LN oranı ($p=0.224$), NAT sonrası tümör çapı ($p=0.506$), NAT sonrası invazyon derinliği ($p=0.489$), NAT öncesi PET-CT SUV_{max} değeri ($p=0.421$) ve total çıkarılan LN sayısı ($p=0.478$) parametrelerinin tek başına kullanımı istatistikçe anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 13’de DM varlığının ayrımını yapmada tutulu/çıkarılan LN oranı ($p=0.661$), NAT sonrası tümör çapı ($p=0.224$), NAT sonrası invazyon derinliği ($p=0.085$), NAT öncesi PET-CT SUV_{max} değeri ($p=0.586$) ve total çıkarılan LN sayısı ($p=0.231$) gibi parametrelerin tek başına kullanımı istatistikçe anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 14’te LR varlığının ayrımını yapmada tutulu/çıkarılan LN oranı ($p=0.206$), NAT sonrası tümör çapı ($p=0.560$), NAT sonrası invazyon derinliği ($p=0.389$), NAT

öncesi PET-CT SUV_{max} değeri (p=0.420) ve total çıkarılan LN sayısı (p=0.210) gibi parametrelerinin tek başına kullanımı istatistikçe anlamlı bulunmamıştır.



Şekil 7: NAKRT ve TNT Grubundaki Hastalara Ait Sağkalım Eğrisi

Tablo 15: Tedavi Yöntemi ve Tedavi Yanıtına Göre OS Verileri

OS (ay)	2 yıllık %	5 yıllık %	Median (%95 CI)	P değeri
Genel Sağkalım				
	85,3	65,9	- (-)	
Tedavi Yöntemi				
NAKRT	81,9	60,0	- (-)	0.048
TNT	89,5	74,3	- (-)	
pCR				
Var	88,1	72,9	- (-)	0.132
Yok	83,8	62,5	- (-)	
cCR				
Var	87,6	70,3	- (-)	0.147
Yok	82,7	61,6	- (-)	

Kaplan Meier curve, long rank test, p<0.05 istatistikçe anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 15’te görüldüğü gibi 2 yıllık OS oranı %85,3 ve 5 yıllık OS oranı %65,9 olarak hesaplanmıştır. Genel medyan OS (ay)’ye erişilememiştir. Tedavi yöntemleri açısından bakıldığında, NAKRT ile 2 yıllık OS %81,9 ve 5 yıllık OS %60,0 iken; TNT grubunda bu oranlar sırasıyla %89,5 ve %74,3’tür. TNT ile NAKRT’ye kıyasla OS oranlarında istatistiksel anlamlı artış saptanmıştır (p=0,048) (Şekil 7). Tedavi sonrası pCR ve cCR elde edilen hastalarda ise istatistiksel anlamlı OS katkısı gösterilememiştir.

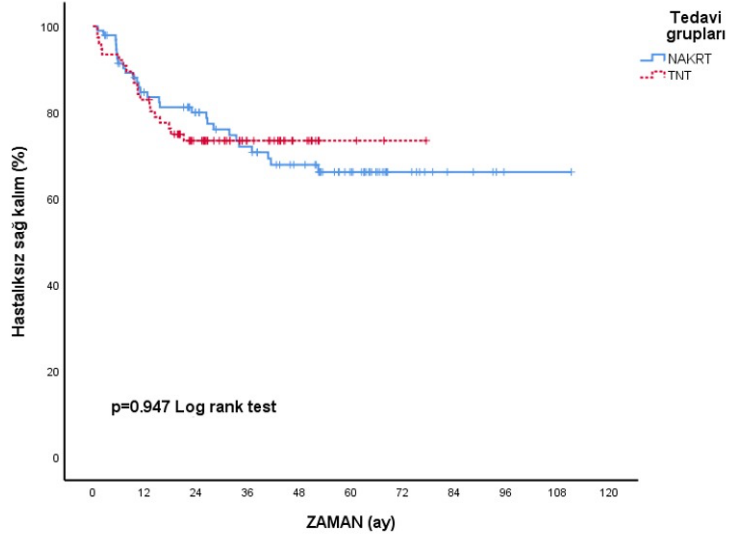
Tablo 16: NAKRT ve TNT Grubundaki Hastalara Ait OS ve İlişkili Parametrelerin Değerlendirilmesi

	NAKRT				TNT			
OS (ay)	2 yıllık %	5 yıllık %	Median (%95 CI)	p	2 yıllık %	5 yıllık %	Median (%95 CI)	p
T Evresi								
T3	80,8	60,8	- (-)	0.904	89,2	73,6	- (-)	0.676
T4	100	40,0	50,8 (17,3-84,3)		90,9	79,5	- (-)	
N Evresi								
N0	78,7	50,3	- (-)	0.570	91,7	64,2	- (-)	0.386
N1	80,4	60,8	77,36 (-)		92,5	83,1	- (-)	
N2	92,9	67,7	- (-)		83,3	64,5	- (-)	
Tümör Yerleşimi								
Üst	76,2	65,2	- (-)	0.663	85,7	75,6	- (-)	0.482
Orta	79,3	51,5	- (-)		89,5	63,4	- (-)	
Alt	86,0	62,4	77,36 (-)		93,1	83,1	- (-)	
pCR								
Yok	79,9	58,5	- (-)	0.422	90,0	83,1	- (-)	0.256
Var	86,2	62,9	- (-)		89,1	69,5	- (-)	
cCR								
Yok	76,5	57,2	- (-)	0.301	91,2	69,0	- (-)	0.351
Var	87,2	63,2	- (-)		88,1	79,7	- (-)	
LVI								
Yok	83,8	63,4	- (-)	0.187	91,4	80,5	- (-)	0.011
Var	75,0	46,7	49,90 (33,65-66,14)		81,3	51,4	- (-)	
PNI								
Yok	87,0	68,9	- (-)	0.080	89,5	81,2	- (-)	0.026
Var	75,0	48,7	53,00 (35,17-70,82)		86,2	45,9	41,7 (-)	
Cerrahi Sınır								

Temiz	81,3	61,9	- (-)	0.046	85,7	75,6	- (-)	0.482
Yakın	86,7	63,0	- (-)		89,5	63,4	- (-)	
Pozitif	75,0	25,0	27,76 (0,0-70,98)		93,1	83,1	- (-)	
ypT								
TIS-Tam yanıt	78,9	64,6	- (-)	0.436	85,7	71,4	- (-)	0.008
T1	80,0	80,0	- (-)		33,3	-	14,10 (7,85-20,34)	
T2	95,0	71,7	- (-)		87,5	72,9	- (-)	
T3	76,0	52,2	77,36 (42,67-112,06)		97,3	79,3	- (-)	
T4	75,0	37,5	38,33 (22,51-54,15)		85,7	85,7	- (-)	
ypN								
N0	78,2	62,5	- (-)	0.267	86,8	72,7	- (-)	0.847
N1	90,0	50,5	67,36 (32,36-102,56)		93,3	77,0	- (-)	
N2	100,0	75,0	- (-)		100,0	85,7	- (-)	
T downstaging								
Var	85,7	66,2	- (-)	0.083	84,6	64,0	- (-)	0.096
Yok	77,7	52,9	77,36 (-)		94,6	84,7	- (-)	
N downstaging								
Var	81,5	70,1	- (-)	0.062	84,8	70,6	- (-)	0.432
Yok	82,2	47,9	53,00 (30,69-75,30)		96,7	80,5	- (-)	
Mandard Sınıflama								
3-4	86,2	58,4	77,36 (41,49-113,24)	0.621	89,2	68,5	- (-)	0.248
1-2	78,0	61,5	- (-)		89,7	80,4	- (-)	
Dworak Regresyon Skoru								
1-2	84,9	64,6	- (-)	0.348	90,5	71,8	- (-)	0.557
3-4	78,0	53,5	- (-)		88,2	77,8	- (-)	

Kaplan Meier curve, Long rank test, $p < 0.05$ istatistikçe anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 16’da görüldüğü gibi NAKRT grubundaki hastalarda temiz cerrahi sınır ile OS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ($p=0.046$). Cerrahi sınır pozitif grupta median OS 27,76 ay (%95 CI: 0,0-70,98) iken diğer gruplarda medyan OS (ay)’ye erişilememiştir. TNT grubundaki hastalarda LVI negatif ($p=0.011$), PNI negatif ($p=0.026$) ve düşük ypT evresi ($p=0.008$) ile artmış OS gösterilmiştir. TNT sonrası ypT1 tespit edilen hastalarda median OS (ay) 14,10(%95CI: 7,85-20,34) iken; diğer gruplarda median OS (ay)’ye erişilememiştir.



Şekil 8: NAKRT ve TNT Grubundaki Hastalara Ait DFS eğrisi

Tablo 17: Tedavi Yöntemi ve Tedavi Yanıtına Göre DFS Verileri

DFS (ay)	2 yıllık %	5 yıllık %	Median (%95 CI)	P Değeri
Genel DFS				
	77,8	68,2	- (-)	
Tedavi Yöntemi				
NAKRT	75,4	61,7	- (-)	0.947
TNT	80,8	76,9	- (-)	
pCR				
Var	66,5	59,5	- (-)	0.067
Yok	82,3	71,8	- (-)	
cCR				
Var	71,4	62,3	- (-)	0.102
Yok	83,2	73,6	- (-)	

Kaplan Meier curve, Long rank test, $p < 0.05$ istatistikçe anlamlı kabul edilmiştir.

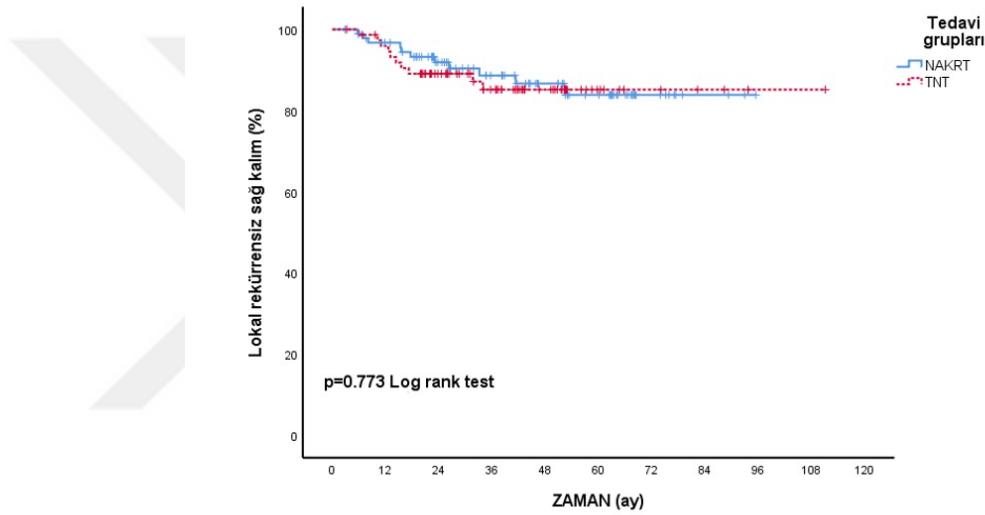
Tablo 17’de görüldüğü gibi, 2 yıllık DFS oranı %77,8 ve 5 yıllık DFS oranı %68,2 olarak hesaplanmış olup genel medyan DFS (ay)’ye erişilememiştir. Tedavi yöntemlerine göre DFS süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.947$) (Şekil 8). Ne pCR ne de cCR elde edilmesi, DFS’de istatistiksel anlamlı iyileşme sağlamamıştır.

Tablo 18: NAKRT ve TNT Grubundaki Hastalara Ait DFS ve İlişkili Parametrelerin Değerlendirilmesi

NAKRT					TNT			
DFS (ay)	2 yıllık %	5 yıllık %	Median (%95 CI)	P	2 yıllık %	5 yıllık %	Median (%95 CI)	P
T Evresi								
T3	80,0	65,2	- (-)	0.544	75,1	75,1	- (-)	0.437
T4	80,0	80,0	- (-)		63,6	63,6	- (-)	
N Evresi								
N0	78,5	72,0	- (-)	0.867	91,7	91,7	- (-)	0,077
N1	81,5	63,3	- (-)		77,3	77,3	- (-)	
N2	75,5	67,1	- (-)		57,7	57,7	- (-)	
Tümör Yerleşimi								
Üst	72,2	66,2	- (-)	0.875	77,0	77,0	- (-)	0.726
Orta	76,5	67,2	- (-)		78,9	71,1	- (-)	
Alt	76,5	55,2	- (-)		85,7	80,9	- (-)	
pCR								
Yok	89,7	73,9	- (-)	0.096	92,9	92,9	- (-)	0.018
Var	68,7	56,3	- (-)		73,2	67,2	- (-)	
cCR								
Yok	82,0	65,1	- (-)	0.280	90,1	86,5	- (-)	0.030
Var	69,1	58,7	- (-)		69,7	65,6	- (-)	
LVI								
Yok	81,0	65,1	- (-)	0.125	89,4	84,5	- (-)	0.002
Var	62,3	53,4	- (-)		53,3	53,3	- (-)	
PNI								
Yok	86,8	75,2	- (-)	0.010	91,0	86,0	- (-)	<0.001
Var	61,4	40,1	41,30 (12,20-70,39)		50,0	50,0	14,36 (-)	
ypN								
N0	78,7	65,3	- (-)	0.312	84,1	81,3	- (-)	0.482
N1	64,6	47,1	41,30 (-)		73,3	65,2	- (-)	
N2	80,0	80,0	- (-)		75,0	75,0	- (-)	
T downstaging								
Var	79,1	60,1	- (-)	0.897	78,3	69,3	- (-)	0.288
Yok	71,0	64,5	- (-)		83,3	83,3	- (-)	
N downstaging								
Var	80,8	67,1	- (-)	0.248	79,4	76,2	- (-)	0.821
Yok	68,3	54,8	- (-)		82,8	77,9	- (-)	
Mandard Sınıflama								
3-4	70,7	57,2	- (-)	0.345	75,6	71,8	- (-)	0.263
1-2	80,4	66,4	- (-)		86,2	82,1	- (-)	
Dworak Regresyon Skoru								
1-2	73,3	66,3	- (-)	0.359	73,7	70,3	- (-)	0.103
3-4	78,2	54,7	- (-)		90,5	86,0	- (-)	

Kaplan Meier curve, Long rank test, $p < 0.05$ istatistikçe anlamlı kabul edilmiştir.

TNT ve NAKRT'nin Tablo 18'de görüldüğü gibi NAKRT grubunda PNI (p=0.010) negatif olan hastalarda DFS (ay) 'de istatistiksel anlamlı olarak iyileşme saptanmıştır. PNI pozitif olan grupta median DFS (ay) 41,30 (%95CI: 12,20-70,39) iken PNI negatif olan grupta median DFS'ye (ay) erişilememiştir. TNT grubundaki hastalarda pCR (p=0.018), cCR (p=0.030), LVI negatif (p=0.002) ve PNI negatif (p<0.001) grupları arasında DFS süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır.



Şekil 9: NAKRT ve TNT Grubundaki Hastalara Ait LRFS eğrisi

Tablo 19: Tedavi Yöntemi ve Tedavi Yanıtına Göre LRFS Verileri

LRFS (ay)	2 yıllık %	5 yıllık %	Median (%95 CI)	p
Lokal Bölgesel Relapssız sağkalım				
	90,6	84,2	- (-)	
Tedavi yöntemi				
NAKRT	91,9	83,9	- (-)	0.773
TNT	89,1	85,2	- (-)	
pCR				
Var	96,5	96,5	- (-)	0.013
Yok	87,5	78,0	- (-)	
cCR				
Var	94,1	87,6	- (-)	0.135
Yok	86,7	80,4	- (-)	

Kaplan Meier curve, Long rank test, p<0.05 istatistikçe anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 19’ da görüldüğü gibi, 2 yıllık LRFS oranı %90,6 ve 5 yıllık LRFS oranı %84,2 olarak hesaplanmıştır, genel medyan LFRS (ay)’ye erişilememiştir. Tedavi yöntemlerine göre LRFS süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,773) (Şekil 9). Ancak pCR elde edilen grupta istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek LRFS süreleri saptanmıştır (p=0,013).

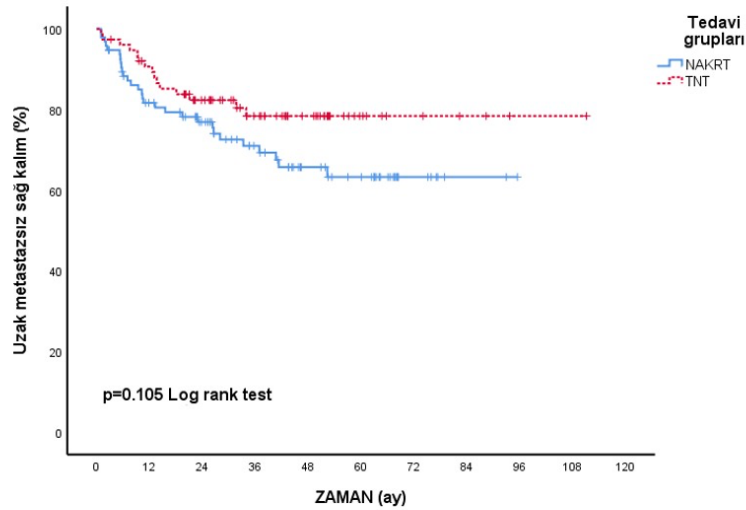
Tablo 20: NAKRT ve TNT Grubundaki Hastalara Ait LRFS ve İlişkili Parametrelerin Değerlendirilmesi

NAKRT					TNT			
LRFS (ay)	2 yıllık %	5 yıllık %	Median (%95 CI)	P	2 yıllık %	5 yıllık %	Median (%95 CI)	P
pCR								
Yok	91,7	78,7	- (-)	0.107	84,5	78,6	- (-)	0.060
Var	96,6	96,6	- (-)		96,4	96,4	- (-)	
cCR								
Yok	87,9	80,2	- (-)	0.263	84,9	80,9	- (-)	0.317
Var	95,6	87,4	- (-)		92,5	88,8	- (-)	
LVI								
Yok	95,3	87,4	- (-)	0.244	94,6	89,7	- (-)	0.006
Var	83,8	83,8	- (-)		67,0	67,0	- (-)	
PNI								
Yok	98,1	95,4	- (-)	0.020	94,6	89,5	- (-)	0.011
Var	86,9	71,2	- (-)		66,7	66,7	- (-)	
T downstaging								
Var	93.7	85.7	- (-)	0.480	86,6	77,2	- (-)	0.167
Yok	89.7	82.5	- (-)		91,7	91,7	- (-)	
N downstaging								
Var	98,0	89,9	- (-)	0.035	88,7	85,4	- (-)	0.993
Yok	83,7	76,0	- (-)		89,7	84,9	- (-)	
Mandard Sınıflama								
3-4	88,1	80,4	- (-)	0.251	86,2	82,3	- (-)	0.446
1-2	95,5	87,3	- (-)		91,9	87,9	- (-)	
Dworak Regresyon Skoru								
1-2	91,9	81,4	- (-)	0.741	83,3	80,0	- (-)	0.122
3-4	91,7	87,7	- (-)		96,8	92,2	- (-)	

Kaplan Meier curve, Long rank test, p<0.05 istatistikçe anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 20’de görüldüğü gibi TNT grubundaki hastalarda LVI ($p=0.006$) ve PNI ($p=0.011$) ile LRFS süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Ayrıca pCR elde edilen grupta da istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla beraber daha iyi LRFS elde edilmiştir.

NAKRT grubundaki hastalarda; PNI ($p=0.020$), cerrahi sınır ($p=0.008$), müsinöz komponent ($p=0.008$), N downstaging ($p=0.035$) grupları arasında LRFS süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Cerrahi sınır pozitif grubunda median LRFS (ay) 41,3 (%95CI:-) iken diğer gruplarda median LRFS (ay)’ye erişilememiştir.



Şekil 10: NAKRT ve TNT Grubundaki Hastalara Ait Genel DMFS eğrisi

Tablo 21: Tedavi Yöntemi ve Tedavi Yanıtına Göre DMFS Verileri

DMFS (ay)	2 yıllık %	5 yıllık %	Median (%95 CI)	P değeri
Uzak metastazsız sağkalım				
	79,3	69,6	- (-)	
Tedavi Yöntemi				
NAKRT	76,9	63,3	- (-)	0.105
TNT	82,3	78,4	- (-)	
pCR				
Var	93,0	85,0	- (-)	0.003
Yok	72,1	61,9	- (-)	
cCR				
Var	87,1	75,8	- (-)	0.029
Yok	70,9	63,1	- (-)	

Kaplan Meier curve, Long rank test, $p < 0.05$ istatistikçe anlamlı kabul edilmiştir.

2 yıllık DMFS oranı %79,3 ve 5 yıllık DMFS oranı %69,6 olarak hesaplanmıştır (Tablo 21). Tedavi yöntemlerine göre DMFS süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.105$) (Şekil 10). Ancak pCR ($p=0.003$) ve cCR ($p=0.029$) elde edilen gruplarda DMFS sürelerinin istatistiksel anlamlı olarak daha uzun olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 22: NAKRT ve TNT Grubundaki Hastalara Ait DMFS ve İlişkili Parametrelerin Değerlendirilmesi

NAKRT					TNT			
DFS (ay)	2 yıllık %	5 yıllık %	Median (%95 CI)	p	2 yıllık %	5 yıllık %	Median (%95 CI)	p
T Evresi								
T3	76,9	64,3	- (-)	0.855	80,8	78,5	- (-)	0,793
T4	75,0	-	40,7 (-)		90,9	79,5	- (-)	
N Evresi								
N0	82,2	68,5	- (-)	0,458	90,9	90,9	- (-)	0.607
N1	76,2	65,3	36,9 (-)		79,7	76,0	- (-)	
N2	71,4	45,9	- (-)		82,4	76,9	- (-)	
Tümör Yerleşimi								
Üst	72,2	66,2	- (-)	0.906	77,7	77,7	- (-)	0.527
Orta	77,6	68,7	- (-)		78,9	71,1	- (-)	
Alt	79,0	57,7	- (-)		89,3	84,3	- (-)	

pCR								
Yok	71,0	58,6	- (-)	0.139	73,8	67,9	- (-)	0.007
Var	89,7	73,9	- (-)		96,3	96,3	- (-)	
cCR								
Yok	73,7	63,4	- (-)	0.675	67,6	63,7	- (-)	0.003
Var	80,2	63,8	- (-)		95,0	91,3	- (-)	
LVI								
Yok	82,9	67,2	- (-)	0.091	92,9	87,9	- (-)	<0.001
Var	62,3	53,4	- (-)		50,0	50,0	14,36 (-)	
PNI								
Yok	88,7	77,9	- (-)	0.006	94,6	89,5	- (-)	<0.001
Var	63,1	41,9	52,33 (19,59-85,07)		46,7	-	14,36 (-)	
T downstaging								
Var	77,4	58,8	- (-)	0.596	76,3	67,5	- (-)	0.061
Yok	76,0	69,6	- (-)		88,7	88,7	- (-)	
N downstaging								
Var	80,8	67,1	- (-)	0.391	81,9	78,7	- (-)	0.980
Yok	71,9	58,6	- (-)		82,8	77,9	- (-)	
Mandard Sınıflama								
3-4	75,2	61,8	- (-)	0.742	77,9	74,0	- (-)	0.376
1-2	78,7	65,0	- (-)		86,7	82,7	- (-)	
Dworak Regresyon Skoru								
1-2	74,0	67,1	- (-)	0.487	78,1	74,5	- (-)	0.367
3-4	80,6	57,3	- (-)		87,8	83,5	- (-)	

Kaplan Meier curve, Long rank test, $p<0.05$ istatistikçe anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 22’de görüldüğü gibi NAKRT grubundaki hastalarda sadece PNI ($p=0.006$) ile DMFS süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilmiştir. PNI pozitif olan grupta median DMFS (ay) 52,33 (%95CI: 19,59-85,07) iken, PNI negatif olan grupta median DMFS (ay)’ye erişilememiştir. Ayrıca temiz cerrahi sınır ile DMFS’nin iyileştiği de görülmektedir ($p=0.089$) fakat istatistiksel anlamlılık elde edilememiştir.

TNT grubundaki hastalarda ise pCR, cCR, LVI, PNI grupları arasında DMFS süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır (sırasıyla $p=0,007$; $p=0,003$; $p<0,001$; $p<0,001$).

Tablo 23: NAKRT ve TNT Grubundaki Hastalara Ait Erken ve Geç Dönem Toksikite Değerlendirilmesi

	TEDAVİ MODALİTESİ		
DEĞİŞKENLER	NAKRT N (%)	TNT N (%)	P
ERKEN DÖNEM			
Gastrointestinal Sistem			
Yok	82 (86,3)	69 (90,8)	0.366 ^a
Var	13 (13,7)	7 (9,2)	
Genitoüriner Sistem			
Yok	88 (92,6)	73 (96,1)	0.515 ^b
Var	7 (7,4)	3 (3,9)	
Hematolojik Sistem			
Yok	87 (91,6)	68 (89,5)	0.639 ^a
Var	8 (8,4)	8 (10,5)	
Nöropati			
Yok	85 (89,5)	72 (94,7)	0.212 ^a
Var	10 (10,5)	4 (5,3)	
Yara Yeri Enfeksiyonu			
Yok	80 (86)	64 (84,2)	0.741 ^a
Var	13 (14)	12 (15,8)	
GEÇ DÖNEM			
Gastrointestinal Sistem			
Yok	67 (70,5)	60 (78,9)	0.211 ^a
Var	28 (29,5)	16 (21,1)	
Genitoüriner Sistem			
Yok	78 (83)	65 (86,7)	0.509 ^a
Var	16 (17)	10 (13,3)	
Hematolojik			
Yok	78 (85,7)	69 (90,8)	0.314 ^a
Var	13 (14,3)	7 (9,2)	
Nöropati			
Yok	76 (83,5)	66 (86,8)	0.549 ^a
Var	15 (16,5)	10 (13,2)	
Fistül Oluşumu			
Yok	86 (94,5)	72 (94,7)	0.947 ^b
Var	5 (5,5)	4 (5,3)	
Anastomoz Darlığı			
Yok	85 (93,4)	71 (93,4)	0.997 ^a
Var	6 (6,6)	5 (6,6)	
İnkontinans			
Yok	88 (92,6)	76 (100)	0.018 ^b
Var	7 (7,4)	0 (0)	
Anastomoz Kaçağı			
Yok	92 (97,9)	73 (96,1)	0.657 ^b
Var	2 (2,1)	3 (3,9)	

a:Pearson Chi Square test, b:Fisher's Exact test, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

NAKRT ve TNT modalitesi uygulanan hastalara ait toksisiteler (Tablo 23) değerlendirildiğinde erken dönemde gastrointestinal, genitoüriner ve hematolojik sistem, nöropati ve postop yara enfeksiyonu açısından tedavi modaliteleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Geç dönem toksisiteleri değerlendirildiğinde, TNT kolunda istatistiksel anlamlı olarak daha az inkontinans tespit edilmiş olup ($p=0,018$); gastrointestinal, genitoüriner ve hematolojik sistem, nöropati, fistül, anastamoz darlığı, inkontinans ve anastamoz kaçağı açısından tedavi kolları arasında istatistiksel anlamlı farklılık gösterilememiştir.

Tablo 24: NAKRT ve TNT Grubundaki Hastalara ait Uzak Metastaz Değerlendirilmesi

	TEDAVİ MODALİTESİ		
DEĞİŞKENLER	NAKRT N (%)	TNT N (%)	p
UZAK METASTAZ			
Yok	68 (71,6)	59 (77,6)	0.368 ^a
Var	27 (28,4)	17 (22,4)	
METASTAZ BÖLGESİ			
Karaciğer			
Yok	83 (87,4)	68 (89,5)	0.670 ^a
Var	12 (12,6)	8 (10,5)	
Akciğer			
Yok	82 (86,3)	68 (89,5)	0.532 ^a
Var	13 (13,7)	8 (10,5)	
Non-Regional Lenf Nodu			
Yok	83 (87,4)	71 (93,4)	0.189 ^a
Var	12 (12,6)	5 (6,6)	
Kemik			
Yok	91 (96,8)	73 (96,1)	0.554 ^b
Var	3 (3,2)	3 (3,9)	
Periton			
Yok	91 (95,8)	74 (97,4)	0.694 ^b
Var	4 (4,2)	2 (2,6)	
Kranial			
Yok	94 (98,9)	74 (97,4)	0.586 ^b
Var	1 (1,1)	2 (2,6)	
Diğer			
Yok	87 (91,6)	74 (98,7)	0.079 ^b
Var	8 (8,4)	1 (1,3)	

a:Pearson Chi Square test, b:Fisher's Exact test, $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

NAKRT ve TNT modalitesi uygulanan ve uzak metastaz tespit edilen hasta sayısı sırasıyla 12(%28,4) ve 8(%22,4)'dir. Her iki kolda da en sık metastaz bölgeleri sırasıyla akciğer, karaciğer ve nonregional lenf nodu olup; metastaz lokalizasyonları açısından tedavi modaliteleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilememiştir.

5- TARTIŞMA

LARC tanılı hastalarda uygulanan farklı neoadjuvan tedavi yaklaşımları (TNT ve NAKRT) ile elde edilen pCR, CCR, OS, DFS, LRFS ve DMFS insidansını karşılaştırmak; nüks ve metastaz riski yüksek olan hastaları tespit etmek, optimal tedaviyi planlama konusunda fayda sağlayacak prognostik faktörleri belirlemek ve LARC tanısı almış hastalarda daha kişiselleştirilmiş ve hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlamayı amaçlayan retrospektif kohort çalışmamızda NAKRT ve TNT alan LARC tanılı hastalarının sosyodemografik verileri, görüntüleme bulguları, patoloji verileri ve tedavi sonuçları karşılaştırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen 171 lokal ileri rektum kanseri tanılı hastanın medyan tanı yaşı yaklaşık 60 yıl olup, %70.8'i 65 yaşın altında olan hastalardan oluşmaktadır. Hasta popülasyonun çoğunluğu erkek cinsiyette (%63,2) ve aile hikayesi olmayan (% 82,5) hastalardan oluşmaktadır. Aile hikayesi ise çoğunlukla genç (28-45 yaş) ve tümör yükü fazla olan hastalarda tespit edilmiştir. Mevcut literatüre bakıldığında rektum kanseri, çoğunlukla ileri yaşta görülmekle beraber, 40-50 yaş aralığında insidansın artmakta olduğu bildirilmiştir (71). Netice olarak, çalışmamızın hasta popülasyonunun sahip olduğu yaş ve cinsiyet dağılımının, literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu olduğu görülmektedir.

LARC tanısı alan hastalarda, günümüzde standart tedavi yaklaşımı NAKRT sonrasında TME ve adjuvan KT kombinasyonunu içeren multimodal bir protokoldür. NAKRT ile amaçlanan, cerrahi öncesinde tümör evresi ve boyutunda küçülme sağlayarak R0 rezeksiyon oranını artırmak; LR ve DM insidansını azaltarak, OS'de iyileşme sağlamaktır. Ancak cerrahi ve komplikasyonlarına bağlı olarak hasta toleransının düşük olması nedeniyle, NAKRT sonrasında adjuvan dönemde verilen KT'nin uygulanabilirliği zorlaşmaktadır. Bu durum, planlanan tedavi protokollerinin

uygulanmasında birtakım aksaklıklar ortaya çıkarmaktadır. Ayrıca, standart NAKRT rejimine rağmen halen LR ve DM insidansının yüksek olması, özellikle yüksek riskli hasta grubunda olmak üzere daha yoğun tedavi modalitelerinin araştırılmasına yol açmıştır. Bu doğrultuda, adjuvan dönemde verilen KT'nin, neoadjuvan döneme taşındığı; KRT öncesinde indüksiyon KT'si olarak ya da KRT sonrası konsolidasyon KT'si olarak uygulandığı TNT modalitesi gündeme gelmiştir. Neoadjuvan KT ile mikrometastazların erken dönemde eradikasyonuna olanak tanıyarak LR, DM, LR ve OS oranlarında iyileşme sağlamak ve prognozu iyileştirmek hedeflenmektedir. Multidisipliner olarak değerlendirilen hastaların 95(%55,6)'i NAKRT alırken, 76(%44,4)'sı TNT almıştır. Ortalama takip süresi yaklaşık 45 aydır. 2 yıllık OS %85,3 ve 5 yıllık OS oranı %65,9 olarak hesaplanırken, genel medyan OS (ay)'ye erişilememiştir. Literatüre bakıldığında neoadjuvan tedavi uygulanan LARC tanılı hastalarda OS verilerimiz literatür ile uyumludur (44,51,53).

Tedavi modaliteleri açısından bakıldığında, NAKRT grubunda 2 yıllık OS %81,9 ve 5 yıllık OS %60,0 iken; TNT grubunda bu oranlar sırasıyla %89,5 ve %74,3'tür. Kaplan Meier analizi sonrasında TNT kolunda, NAKRT kolu ile kıyaslandığında OS katkısı gösterilmiştir ($p=0.048$). Kısaca, TNT ile LARC tanılı hastalarda OS uzamıştır. Alt grup analizlerinde, NAKRT alan grupta temiz cerrahi sınıra sahip (R0) hastalarda OS istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunurken ($p=0.046$); TNT grubunda LVI negatif, PNI negatif ve düşük ypT evresine (ypT1-2) sahip olan hastalarda OS katkısı saptanmıştır. Bu bulgular ışığında, R0 rezeksiyonun önemi, literatürde mevcut çalışmalar ile paralel olarak tekrar gündeme gelmektedir (72).

Bunun yanı sıra PNI ve LVI'nın OS'yi öngörmeye etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca düşük ypT evresine sahip hastalarda OS'nin uzaması, NAT sonrası yanıtın önemini bir kez daha gözler önüne sermektedir. pCR ve cCR'ye ulaşan hastalarda da pCR-cCR olmayan hastalara kıyasla daha iyi OS olduğu ve takip süresi uzadıkça bu farkın pCR-cCR olan hasta kolu yönünde arttığı görülmüştür. Fakat istatistiksel anlamlı bir farklılık elde edilememiştir. Bu durum, OS'nin daha uzun takip süreleri sonrası tekrar değerlendirilmesi gerektiğini akla getirmektedir.

2 yıllık genel DFS oranı %77,8 ve 5 yıllık DFS oranı %68,2 olarak tespit edilmiştir. TNT uygulanan ve pCR(p=0,018) ya da cCR(p=0.030) elde edilen hastalarda istatistiksel anlamlı olarak DFS'de iyileşme elde edilmiştir. Ayrıca, LVI negatif ve PNI negatif olan hastalarda da artmış DFS oranı gösterilmesi, DFS tahmininde patolojik değerlendirmenin ve NAT'a yanıtın önemini vurgulamaktadır.

Sağkalım verilerine ulaşılabilen randomize prospektif çalışmalar incelendiğinde, STELLAR çalışmasında (53) TNT ile 36 ay takip sonrası LRFS ve DMFS'de iyileşme olmaksızın yalnızca OS katkısı (%86,5 vs %71,5, p=0,033) gösterilirken; erken dönem sonuçlarında TNT ile OS katkısı gösterilemeyen PRODIGE 23(44) çalışmasının 7 yıllık uzun dönem sonuçlarında TNT kolunda tüm sağkalım analizleri anlamlı olarak daha iyi sonuçlanmıştır. STELLAR çalışmasında DMFS ve LRFS katkısı olmaksızın OS katkısı olmasının sebebi belirsizdir fakat kısa takip süresi göz önünde bulundurularak çalışma sonuçlarının tekrar yorumlanması ve uzun dönem verilerinin beklenmesi gerekmektedir.

PRODIGE 23 (44)'te TNT sonrası DFS ve OS'de iyileşme bildirilirken; POLISH II (50) çalışmasında ise 8 yıllık takip verilerinde NAKRT ve TNT kolları arasında OS, DFS, DM ve LR açısından anlamlı farklılık gösterilememiştir. Öte yandan, RAPIDO çalışmasında (51) TNT kolunda OS katkısı olmaksızın düşük DM oranları görülürken; daha fazla LR bildirilmiştir. Bu durum, tümör yükü yüksek olan, kötü prognostik özelliklere sahip [CRM+, tümör depoziti, ypN) ve inkomplet TME (p = 0.022)] uygulanan hastaların çoğunlukla TNT kolunda yer alması ile ilişkilendirilebilir.

Çalışmamızda da STELLAR çalışması (53) ile benzer şekilde TNT ile DFS ve DMFS'de anlamlı artış olmaksızın; 5 yıllık OS'de iyileşme gösterilmiştir. TNT'nin katkısını net olarak söyleyebilmek için literatürde bildirilen çalışmalar gibi bizim çalışmamızın da uzun dönem takip verilerine ihtiyaç vardır (44,53).

Neoadjuvan radyoterapi LARC'de standart haline gelmesine rağmen, optimal RT rejimi halen tartışma konusudur. SCRT ve NAKRT'nin etkinliğini karşılaştıran Polish 1 prospektif randomize çalışmasında (40), NAKRT ile daha fazla tümör evresinde gerileme ve daha yüksek pCR elde edilirken; uzun dönem toksisite sonuçlarının benzer olduğu bildirilmiştir (41). NAKRT ile SCRT'nin randomize edildiği TROG 01.04

çalışmasında (42) da NAKRT ile tümör evresinde daha fazla regresyon (%45 vs %28) ve pCR (%15 vs %1) bildirilmiştir. Anlamlı farklılık olmamasına rağmen, SCRT kolunda daha yüksek LR eğilimi mevcuttur ve bu grupta alt rektum yerleşimli maligniteye sahip hastaların daha fazla bulunması (anal vergeden 5 cm mesafede), SCRT'nin alt rektum yerleşimli tümörlerde düşük LC sağlayabileceğini düşündürmektedir. Tüm bunlar göz önünde bulundurulduğunda, çalışmamızdaki hastalara uzun süreli KRT uygulanmasının gerek NAKRT kolunda gerek TNT kolunda LC oranlarında iyileşme sağladığı düşünülmektedir.

Randomize prospektif çalışmalar sayesinde TNT uygulanan hastalarda standart NAKRT ile karşılaştırıldığında pCR oranında artış olduğu anlaşılmıştır. Farklı TNT protokolleri uygulanmasına rağmen, TNT kolunda NAKRT ile kıyaslandığında, RAPIDO'da (51) (%28- %14), PRODIGE 23'te(43) (%28- %12) ve STELLAR (53) çalışmasında (%22- %12) yaklaşık 2 kat artmış pCR oranları elde edilmiştir. Literatürdeki 7 çalışmayı değerlendiren bir metaanalizde (73), TNT ile pCR insidansı %29.9 (% 17.2-38.5 aralığında) iken, NAKRT ile %14.9 (%4.2-%21.3 aralığında) olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamızda pCR elde etme insidansı TNT kolunda %39,5 ve NAKRT kolunda %30,5 olarak tespit edilmiş olup literatür ile uyumludur (73). TNT sonrası pCR elde edilen hastalarda ise DFS ve DMFS oranlarında istatistiksel anlamlı olarak iyileşme saptanmıştır. pCR elde edilen hastalarda ise tedavi yönteminden bağımsız olarak daha iyi LRFS ve DMFS oranları gösterilmiştir. Ancak çalışmamızda NAKRT ile TNT uygulanan hasta grupları karşılaştırıldığında, TNT ile NAKRT'ye kıyasla artmış pCR oranı gösterilememiştir (p=0,221). TNT kolundaki hasta sayısının düşük olması, TNT protokolünde oksaliptinli KT rejimi alan hasta sayısının az olması ve TNT grubunda tümör yükü fazla olan hastaların çokluğu buna sebep olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca, indüksiyon KT kolundaki hasta sayısının azlığı nedeniyle de KT'nin zamanlaması (indüksiyon vs. konsolidasyon) ile pCR insidansı arasındaki ilişki değerlendirilememiştir.

NAT sonrası her ne kadar standart tedavi TME olsa da cCR tespit edilen hastalarda deneyimli merkezlerde uygulanan WWP (bekle ve izle protokolü) alternatif bir yaklaşım olup cerrahi olmaksızın hastanın takibine imkân sağlamakta ve bu sayede cerrahinin morbidite ve mortalitesinden korunmaya olanak sağlamaktadır. Görece yeni bir antite olan cCR'nin ve prognoza etkisinin değerlendirilmesiyle ilgili çalışmalar oldukça sınırlıdır.

WW protokolü uygulanan Uluslararası 880 hastanın değerlendirildiği multisentrik çalışma (74) sonucuna göre, 2 yıllık kümülatif lokal yeniden büyüme insidansı %25,2 idi ve %88'i ilk 2 yıl içinde ve sıklıkla (%97) bağırsak duvarında tespit edildi. DM insidansı %8 iken, 5 yıllık OS %85 ve 5 yıllık CSS %94 idi.

cCR' nin değerlendirilmesi oldukça subjektif olup tedavi öncesi ve sonrası klinik, radyolojik ve endoskopik bulguların alanında uzman kişiler tarafından karşılaştırılması önerilmektedir. Biz de çalışmamızda cCR'yi neoadjuvan tedaviden 8 hafta sonra, DRE, rektum MRG- difüzyon MRG ve endoskopi ile değerlendirdik. Çalışmamızda neoadjuvan tedaviler sonrasında cCR insidansı, NAKRT ile %49,5 iken; TNT kolunda %55,3'tür. İki grup karşılaştırıldığında cCR oranları arasından anlamlı farklılık elde edilmemiştir ($p=0.451$). Diğer önemli bir noktaya değinecek olursak, tümör lokalizasyonu da WW protokolünde önem arz etmektedir ve sıklıkla anal vergeden 7 cm mesafede olan rijit proktoskopi ile ya da dijital rektal muayene sırasında parmakla ulaşılabilen mesafede olan tümörler ile sınırlıdır (75). Bu seçim kriterleri hasta özelinde ve kar-zarar dengesi gözetilerek uygulanmalıdır. Distal yerleşimli tümörlerde uygulanan cerrahi sonrası stoma gereksinimi olması, işlevselliği ve hayat kalitesini olumsuz etkilemesi ve yüksek morbidite oranları tespit edilmesi gibi durumlar göz önüne alındığında; cCR elde edilen ve LR ve DM riski düşük olarak düşünülen hasta grubunda TME' den kaçınmanın hastaya sağlayacağı fayda düşünülmelidir. Fakat önemli bir husus şudur ki, bu mesafeden daha yukarıda olan ve yüksek riskli tümörlerde cerrahinin getireceği işlevsellik kaybı ve kalıcı atoma riski daha az olduğu için kar-zarar dengesi gözetildiğinde TME'den kaçınmak, hastayı artmış nüks ve progresyon ile karşı karşıya bırakmak anlamına gelebilir (76). WW protokolü uygulanan hastaların uzun dönem

sonuçları (74) oldukça umut verici görünmekle birlikte lokal yeniden büyümenin sıklıkla ilk 2 yıl içinde olması, küratif cerrahi seçeneğini doğru zamanda hastaya sunabilmek için endoskopik sürveyansın önemini bir kez daha vurgulamaktadır (74).

NAT sonrasında elde edilen tümör yanıtı prognoz açısından büyük önem taşımaktadır ve NAT ile cCR elde edilen hastalarda daha iyi prognoz bildirilmiştir (77). NAT'tan sonra MRG ile radyolojik değerlendirme ve rektoskopi ile klinik değerlendirme sonrasında cCR tahmininde bulunulan hastalarda cerrahinin morbiditesinden ve mortalitesinden hastayı uzak tutacak, olası aşırı tedaviden koruyacak olan WW protokolü ve bu protokole uygun olacak hastayı tespit etmek günümüz hedeflerinden olup halen araştırma konusudur.

pCR ve cCR tahmini için kullanılabilecek olası klinik ve patolojik belirteçler pek çok çalışmada sorgulanmıştır. Çalışmamızda PNI negatif ($p = <0.001$), LVI negatif ($p = <0.001$) ve düşük histoloji grade (grade 1-2) ($p = 0.049$) tespit edilen hastalarda pCR'nin anlamlı olarak daha iyi olduğu gösterilmiştir. Bu analize dayanarak bu özelliklere sahip olan hasta gruplarında tedavi yanıtının iyi olacağı ve pCR insidansının yüksek olacağı; bu hastaların WW protokolü için aday olabileceği düşünülebilir. Çalışmamızda tedavi öncesi lenf nodu metastaz yükü düşük olan (<10 LN) hastalarda da NAT sonrası yanıtın daha iyi olduğu saptanmıştır. Öte yandan; yaş, PET-CT SUV_{max} değeri, tümör yerleşimi, budding, tümör depoziti, kan grubu ve KT zamanlaması (indüksiyon ve konsolidasyon) gibi değişkenlerin tek başına pCR'yi öngörmeye anlamlılık gösterememiştir ($p > 0,05$). Benzer şekilde, PNI negatif ($p < 0.001$), LVI negatif ($p = 0.002$) ve başlangıç N evresinin düşük olduğu (N0-1) hasta grubu ise cCR'ye ulaşmak için anlamlı olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda NAT ile genel 2 yıllık ve 5 yıllık LRFS sırasıyla %90,6 ve %84,2 olarak tespit edilmiştir. TNT ve NAKRT tedavi modaliteleri ile elde edilen LRFS insidansları ise sırasıyla 2 yıllık %89,1 vs %91,9 ve 5 yıllık %85,2 vs %83,9 olarak saptanmıştır. Elde edilen sonuçların literatür ile uyumlu olduğu görülmektedir (78,79). Alt grup analizlerinde ise pCR elde edilen hastalarda LRFS'nin istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p = 0.013$). İki tedavi modalitesinin ise LRFS oranları açısından birbirine istatistiksel anlamlı üstünlüğü bulunmamaktadır ($p = 0,773$).

LRFS ile ilişkili prognostik faktörler değerlendirildiğinde, NAKRT grubunda PNI (-), temiz cerrahi sınır, müsinöz komponente sahip olmama ve nodal downstaging tespit edilmesi; TNT kolunda ise PNI (-) ve LVI (-) olması artmış LRFS ile ilişkili bulunmuştur. Halen tartışma konusu olan müsinöz patolojinin prognoza etkisi ile ilgili literatürde bildirilen çok sayıda çalışmanın (10,11) yanı sıra, çalışmamızda da müsinöz patolojiye sahip olmak azalmış LRFS ile ilişkili bulunmuştur.

Neoadjuvan tedavi modaliteleri ile lokal kontrolde ve pCR oranlarında artış sağlanmasına rağmen, hastaların %25-30'unda DM gelişmektedir. Bu durum dikkate alınarak, KT'nin cerrahi öncesinde uygulanması ile mikrometastazların erken dönemde eradike edilmesi ve böylece DM insidansının azaltılması, hastanın tedavi uyumu ve toleransının artırılması hedeflenmektedir. Çalışmamızda genel medyan DMFS (ay)'ye erişilememiş olup 2 yıllık DMFS oranı %79,3 ve 5 yıllık DMFS oranı %69,6 olarak hesaplanmıştır. pCR ve cCR elde edilen hasta gruplarında DMFS'nin istatistiksel anlamlı olarak daha iyi olduğu saptanmıştır. TNT kolunda, NAKRT'ye kıyaslandığında artmış DMFS oranları (2 yıllık DMFS insidansı %82,3 vs %76,9; 5 yıllık %78,4 vs %63,3) görülmesine rağmen istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ($p=0.105$). TNT kolunda bulunan hastaların tümör yükü ve kısa takip süresi göz önünde bulundurulduğunda, daha uzun süreli verilerin değerlendirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Alt grup analizlerinde TNT kolunda LVI negatif, PNI negatif, pCR ve cCR elde edilen hastalarda DMFS'de iyileşme gösterilirken, NAKRT grubunda PNI negatif olan hastalarda daha iyi DMFS tespit edilmiştir. cCR elde edilen hastalarda WW protokolünü değerlendiren çalışmalarda (74) olduğu gibi çalışmamızda da cCR'nin DMFS'de anlamlı iyileşme sağladığı gösterilmiştir.

PET-CT'deki SUV_{max} değerinin prognoza etkisi olup olmadığını araştırmak ve radyoterapi planlamasında kullanmak için tedavi öncesi PET-CT istenilen hastalar değerlendirildi. Günümüzde çoğunlukla radyoterapi hedef hacimlerinin belirlenmesinde CT kullanılmaktadır ve buna bağlı olarak tedavi volümleri arasında uygulayan kişiye bağlı varyasyonlar ortaya çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda CT ile PET/CT'nin hedef

hacim belirlerken kullanımının GTV ve PTV'deki varyasyonları azalttığı gösterilmiştir (80). Patel ve ark. tarafından (81), FDG PET/CT'nin hedef alan tespitinde kullanımı ile, daha doğru tümör ve nodal hacim belirleme, coğrafi ıskalamalarda azalma, çevre sağlıklı dokularda radyasyon maruziyetinde azalmanın mümkün olduğu gösterilmiştir. Öte yandan, PET/CT SUV_{max} değerinin agresif ve progresyon açısından yüksek riskli grubu tanımlamada kullanılabileceğini savunan Emir Sokolović ve ark. (82)'nın yanı sıra, SUV_{max} değerinin prognostik ve rekürrens için tek başına prediktif olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (83,84). Çalışmamızda hastaların neoadjuvan tedavi öncesi PETCT SUV_{max} değerlerini değerlendirdik ve cutoff değeri $\leq 14,05$ olarak tespit ettik. Fakat, NAT öncesi PETCT SUV_{max} değerlerinin OS, LR, DFS ve DMFS tahmini için tek başına anlamlı olmadığını saptadık. Literatürde NAT öncesi PETCT SUV_{max} değeri ile ilgili çelişkili sonuçlar mevcut olup, literatürdeki çalışmaların çoğunluğu retrospektiftir (85,86). SUV_{max} değerinin başka parametreler ile birlikte değerlendirildiği prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Öte yandan tedavi öncesi ve sonrası PET-CT SUV_{max} değerlerinin değişiminin karşılaştırıldığı prospektif çalışmalar bu konudaki belirsizlikleri de azaltacaktır.

Rektum kanseri tedavisi; tümör evresi, histopatolojik özellikler ve hastanın genel performans durumuna göre farklılık arz etmektedir. TNM evrelemesinin yanı sıra, güncel yayınlarda önemi sıklıkla vurgulanan fakat nodal evrelemede hesaba katılmayan tutulu lenf nodu/ çıkartılan lenf nodu oranının prognostik olabileceği düşünülmektedir (87). Tutulu LN/eksize LN sayısı oranının OS, PFS, DM ve LR ile ilişkisini değerlendirdiğimiz çalışmamızda, tutulu LN/eksize LN sayısı oranının (cutoff olarak $\geq 0,01$), prognozu öngörmede tek başına yeterli olmadığını saptadık (sırasıyla $p=0.810$, $p=0,224$, $p=0,661$, $p=0,206$).

TNM evrelemesine dahil edilmemesine rağmen, artan tümör boyutunun kötü prognoz ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (88,89).Fakat uluslararası kılavuzlarda bir cutoff değer belirlenmemiştir (26). NAT öncesi tümör çapı ile prognoz arasındaki ilişkiyi değerlendiren literatürdeki çalışmalardan farklı olarak, çalışmamızda NAT sonrası tümör çapının prognoza etkisini değerlendirdik (cutoff değeri $\leq 1,95$ cm).

Tek başına NAT sonrası cerrahi spesimende tespit edilen tümör çapının prognozu öngörmede yeterli olmadığını tespit ettik.

TNM evrelemesinin temelini de oluşturan invazyon derinliğini NAT sonrası cerrahi spesimende değerlendirdiğimiz ve artmış invazyonun olumsuz prognoz ile korele olup olmadığını analiz ettiğimiz çalışmamızda, NAT sonrası invazyon derinliği Cutoff değeri $\leq 0,65$ cm olarak tespit ettik. Fakat NAT sonrası invazyon derinliği ile OS, DM ve LR arasında anlamlı bir korelasyon tespit edemedik (sırasıyla $p=0,482$, $p=0,085$, $p=0,389$). Tek başına prognozu öngörmede anlamlılık göstermeyen NAT sonrası tümör çapı ve invazyon derinliği gibi parametrelerin başka değişkenler ile birlikte değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

TNT ve NAKRT uygulanan hastalardaki toksisiteyi değerlendiren 10 prospektif çalışmayı inceleyen bir metaanalizde (90), tedavi modaliteleri arasında erken dönem ve perioperative grade 3-4 toksisite açısından istatistiksel anlamlı farklılık gösterilememiştir (Sırasıyla, OR = 0.79, 95%CI: 0.47-1.32; $p = 0.36$ ve OR = 1.02, 95%CI: 0.78-1.33; $p = 0.87$). Z W Zhai ve ark.nın yaptığı retrospektif kohort çalışmasında(91) ise TNT ve NAKRT uygulanan hastalarda erken ve postoperatif hematolojik ve gastrointestinal sistem bulguları değerlendirildiğinde benzer toksisite oranları saptanmıştır ($p>0,005$). İndüksiyon ve konsolidasyon KT sonrası toksisiteyi karşılaştıran 4 çalışmayı değerlendiren bir metaanalizde (92), tedavi kolları arasında grade 3-4 toksisite (RR 0.78; 95% CI 0.57-1.06) ve tedavi uyumu (RR 0.52; 95% CI 0.12-2.26) açısından istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Mark Donnelly ve ark. tarafından 15 randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği metaanalizde (93) ise TNT ve NAKRT'ye benzer toksisite ve tedavi uyumu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde TNT uygulanan hastalarda standart NAKRT ile benzer erken dönem ve perioperatif toksisite oranları tespit edilmiştir. NAKRT kolunda TNT ile kıyaslandığında perioperatif inkontinans bulunan 7 hastanın tamamı T3N0-1 olup hepsi NAKRT grubunda bulunmaktadır ($p=0,018$). Hastaların 4 tanesinde anal inkontinans; 3 tanesinde idrar inkontinansı bulunmaktadır ve hastaların tamamı alt rektum yerleşimlidir. Literatürde (94), alt rektum uzanımı olan tümörlerde rezeksiyon sonrası rektum volümünün azalması ve pelvik radyoterapi uygulanması artmış fekal

inkontinansla ilişkili bulunmuştur. Üriner inkontinans ise mesane, üretra ve pelvik taban kasları arasındaki ilişkinin cerrahi sırasında, hipogastrik sinir ve pelvic plexus hasarına bağlı olarak bozulmasıyla ilişkilendirilmektedir (95). Çalışmamızda, fekal inkontinans tespit edilen hastaların tamamının LAR ve aşağı yerleşimli anastamoz uygulanan hastalardan oluşması literatür ile paralellik göstermektedir (95,96).

Çalışmamızda en sık metastaz tespit edilen lokalizasyonlar sırasıyla akciğer, karaciğer, bölgesel olmayan lenf nodları olup; daha az sıklıkta kemik, periton ve beyindir. Ayrıca mesane, prostat, seminal vezikül, sürrenal bez, cilt, skrotum, over ve vajen de nadir metastaz bölgeleri olarak tespit edilmiştir.

Periton metastazı yapan NAKRT kolunda 4(%4,2) ve TNT kolunda 2(%2,6) hasta olmak üzere 6 hasta bulunmaktadır. Hastaların tamamı müsinöz patolojiye sahiptir. Literatürde, müsin üretiminin peritoneal alana ulaşımı kolaylaştırdığı ve kötü prognostik olduğu bildirilmiştir (97-99).

Rektum kanseri cilt metastazı yapan yalnızca bir hasta olup kadın cinsiyettedir. İnguinofemoral lenf nod tutulumu sonrası, vajen ve perianal bölgeye de uzanan cilt tutulumu olan hastanın, NAKRT sonrası tedavi yanıtı iyi olmasına rağmen metastaz sonrası sağkalımı 7 aydır. Rektum kanserine bağlı cilt metastazı vaka bazlı bildirilmiş olup oldukça nadir görülmektedir (100). Literatürde bildirilen diğer vakalara benzer olarak hastaya geniş cerrahi eksizyon sonrası KT uygulanmıştır.

Kontrol görüntüleme tetkikleri ve tümör marker yüksekliği ile saptanan, asemptomatik sürrenal bez metastazı saptanan iki erkek hasta bulunmaktadır. Eş zamanlı akciğer ve sürrenal metastazı bulunan ilk hastaya tedavi olarak KT planlanmıştır fakat hasta komorbiditeleri nedeniyle KT tedavisini tamamlayamamış olup metastaz sonrası sağkalımı 4 aydır. Sürrenal metastaz ile senkron karaciğer metastazı bulunan ve adrenalektomi sonrası adjuvant KT uygulanan diğer hasta ise halen yaşamaktadır. Literatürde rektum kanseri tanılı hastalarda sürrenal metastaz vaka bazında bildirilmiş olup sıklıkla cerrahi eksizyon sonrası kemoterapi ile tedavi edilen hastalardan oluşmaktadır (101-103).

Over metastazı gelişen bir hasta mevcut olup nöroendokrin tümör patolojisine sahiptir. Hastanın senkron olarak periton metastazı da tespit edilmiş olup hastaya cerrahi

eksizyon sonrası KT uygulanmıştır. Literatürde rektum kanseri over metastazı tanılı hastalarda prognoz kötü olup, optimal tedavi tartışılmaktadır (104). Cerrahinin etkili bir tedavi seçeneği olduğunu ve ovarian metastazektominin sağkalımı artırdığını bildiren çalışmalar mevcuttur (105).

6- SONUÇ

LARC tedavisinde TNT ve NAKRT sonrası onkolojik sonuçları karşılaştırmayı; prognoz ve pCR tahmininde kullanılabilecek olası parametreleri belirlemeyi amaçlayan bu çalışmada, TNT kolunda, NAKRT koluna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı OS katkısı gözlenmiştir. Ayrıca pCR elde edilen hastalarda istatistiksel anlamlı olarak daha uzun LRFS ve DMFS saptanmıştır. Öte yandan, TNT ile NAKRT ile karşılaştırıldığında DFS’de iyileşme olmasına rağmen istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır.

Çalışmamız LARC hastalarında prognostik faktörleri, pCR ve cCR tahmini için olası patolojik ve klinik parametreleri değerlendirmiştir. Bu parametreler arasında negatif PNI, negatif LVI, düşük grade, temiz cerrahi sınır, neoadjuvan tedavi yanıtının iyi olması, istatistiksel anlamlı iyi prognostik faktörler olarak tespit edilmiştir. Bu prognostik belirteçlerin doğrulanması ve bireysel LARC tedavi yöntemlerinin tespiti için daha geniş kohortlar ile daha uzun takip süreli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

REFERANSLAR

1. Sauer, R., Becker, H., Hohenberger, W., Rödel, C., Wittekind, C., Fietkau, R., et al., & German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *The New England journal of medicine*, (2004); 351(17): 1731–1740. doi.org/10.1056/NEJMoa040694
2. Sell NM, Qwaider YZ, Goldstone RN, et al. Ten-year survival after pathologic complete response in rectal adenocarcinoma. *J Surg Oncol*. 2021;123(1):293-298. doi:10.1002/jso.26247
3. Garcia-Aguilar J, et al. Organ Preservation in Patients with Rectal Adenocarcinoma Treated with Total Neoadjuvant Therapy. *J Clin Oncol*. (2022);40(23):2546-2556. doi: 10.1200/JCO.22.00032.
4. Marcio, J., N. Jorge, and A. Habr-Gama. "Anatomy and embryology of the colon, rectum, and anus." Wolff BG, Fleshman JW, Beck DE, Pemberton JH, Wexner SD-The ASCRS textbook of colon and rectal surgery, Springer, New-York (2007). doi.org/10.1007/978-0-387-36374-5_1
5. Marecik, Slawomir, John Park, and Leela M. Prasad. "Rectal anatomy: clinical perspective." *Rectal Cancer: Modern Approaches to Treatment* (2018): 1-23. doi.org/10.1007/978-3-319-16384-0_1
6. Horvat, N., Carlos Tavares Rocha, C., Clemente Oliveira, B., Petkovska, I., & Gollub, M. J. MRI of rectal cancer: tumor staging, imaging techniques, and management. *Radiographics*. (2019); 39(2): 367-387. doi: 10.1148/rg.2019180114.
7. Giuliani A, Caporale A, Corona M, et al. Large size, villous content and distal location are associated with severe dysplasia in colorectal adenomas. *Anticancer Res*. (2006);26(5B):3717-3722.
8. Lotfollahzadeh, S., Kashyap, S., Tsois, A., Recio-Boiles, A., & Babiker, H. M. (2018). Rectal cancer. PMID: 29630254 PMID: 29630254 Bookshelf ID: NBK493202

9. Freeman H. J. Colorectal cancer risk in Crohn's disease. *World journal of gastroenterology*, (2008);14(12): 1810–1811. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.1810>
10. Consorti, F., Lorenzotti, A., Midiri, G., & Di Paola, M. Prognostic significance of mucinous carcinoma of colon and rectum: a prospective case-control study. *Journal of surgical oncology*, (2000); 73(2):70-74. doi:10.1002/(sici)1096-9098(200002)73:2<70::aid-jso3>3.0.co;2-j
11. Younes M, Katikaneni PR, Lechago J. The Value of the Preoperative Mucosal Biopsy in the Diagnosis of Colorectal Mucinous Adenocarcinoma. *Cancer*, (1993); 72(12): 3588–3592. doi.org/10.1002/1097-0142(19931215)72:12<3588::aid-cnrcr2820721207>3.0.co;2-i
12. Lee S, Kassam Z, Baheti AD, et al. Rectal cancer lexicon 2023 revised and updated consensus statement from the Society of Abdominal Radiology Colorectal and Anal Cancer Disease-Focused Panel. *Abdom Radiol (NY)*. 2023;48(9):2792-2806. doi:10.1007/s00261-023-03893-2
13. Brierley, J. D., Gospodarowicz, M. K., & Wittekind, C. (Eds.). (2017). *TNM classification of malignant tumours*. John Wiley & Sons.
14. Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, Greene FL, Stewart AK. Revised TN Categorization for Colon Cancer Based on National Survival Outcomes Data. *J Clin Oncology*, (2010) ; 28:264–271. doi: 10.1200/JCO.2009.24.0952.
15. Smith N, Bees N, Barbachano Y, Norman A, Swift R, Brown G. Preoperative Computed Tomography Staging of Nonmetastatic Colon Cancer Predicts Outcome: Implications for Clinical Trials. *Br J Cancer*, (2007); 96(7): 1030–1036. doi: 10.1038/sj.bjc.6603646.
16. Ong MLH, Schofield JB. Assessment of Lymph Node Involvement in Colorectal Cancer. *World J Gastrointest Surg*. (2016) ;8:179–192. doi: 10.4240/wjgs.v8.i3.179.
17. Sargent D, Sobrero A, Grothey A, et al. Evidence for Cure by Adjuvant Therapy in Colon Cancer: Observations Based on Individual Patient Data from 20,898 Patients

on 18 Randomized Trials. *J Clin Oncol.* (2009); 27:872–877. doi:10.1200/JCO.2008.19.5362.

18. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, et al. Colon Cancer Survival Is Associated with Increasing Number of Lymph Nodes Analyzed: A Secondary Survey of Intergroup Trial INT-0089. *J Clin Oncol.* (2003); 21:2912–2919. doi: 10.1200/JCO.2003.05.062.

19. Argiles G, Tabernero J, Labianca R, et al. Localised Colon Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Ann Oncol.* (2020) ;31:1291–1305. doi: 10.1016/j.annonc.2020.06.022.

20. Backes Y, Elias SG, Bhoelan BS, et al. The Prognostic Value of Lymph Node Yield in the Earliest Stage of Colorectal Cancer: A Multicenter Cohort Study. *BMC Med.* (2017) ;15:129. doi: 10.1186/s12916-017-0892-7.

21. Tsai HL, Chen YT, Yeh YS, et al. The Prognostic Significance of Apical Lymph Node Metastasis in Patients with High-Risk Stage III Colon Cancer. *Pathol Oncol Res.* (2019) ;25:905–913. doi: 10.1007/s12253-017-0381-5.

22. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, et al. Rectal Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Ann Oncol.* (2018); 29(Suppl4):iv263. doi.org/10.1093/annonc/mdy161.

23. Fujita S, Shimoda T, Yoshimura K, et al. Prospective Evaluation of Prognostic Factors in Patients with Colorectal Cancer Undergoing Curative Resection. *J Surg Oncol.* (2003); 84:127-131. doi.org/10.1002/jso.10308.

24. Weiser MR. AJCC 8th Edition: Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol.* (2018);25(6):1454-1455. doi: 10.1245/s10434-018-6462-1.

25. Taieb J, Le Malicot K, Shi Q, et al. Prognostic Value of BRAF and KRAS Mutations in MSI and MSS Stage III Colon Cancer. *J Natl Cancer Inst.* (2017); 109: djw272. doi: 10.1093/jnci/djw272.

26. Feng H, Lyu Z, Zheng J, et al. Association of Tumor Size with Prognosis in Colon Cancer: A Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Database Analysis. *Surgery*. (2021); 169:1116–1123. doi: 10.1016/j.surg.2020.11.011.
27. Van Wyk HC, Roseweir A, Alexander P, et al. The Relationship Between Tumor Budding, Tumor Microenvironment, and Survival in Patients with Primary Operable Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol*. (2019) ;26:4397–4404. doi: 10.1245/s10434-019-07931-6.
28. Nagtegaal ID, Knijn N, Huguenot N, et al. Tumor Deposits in Colorectal Cancer: Improving the Value of Modern Staging—A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. (2017) ;35(10):1119-1127. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.9091>.
29. Detering R, Rutgers MLW, Bemelman WA, et al. Prognostic Importance of Circumferential Resection Margin in the Era of Evolving Surgical and Multidisciplinary Treatment of Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Surgery*. (2021); 170:412–431. doi: 10.1016/j.surg.2021.02.029.
30. Perez RO, Sao JG, Habr-Gama A, et al. The Role of Carcinoembryonic Antigen in Predicting Response and Survival to Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Distal Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum*. (2009) ;52(6):1137–1143.
doi:10.1007/DCR.0b013e31819ef76b
31. Idos GE, Kwok J, Bonthala N, et al. The Prognostic Implications of Tumor Infiltrating Lymphocytes in Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep*. (2020); 10:3360. doi: 10.1038/s41598-020-60255-4.
32. R. Glynne-Jones · L. Wyrwicz · E. Tiret · G. Brown · C. Rödel · A. Cervantes et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* (2018);28(4):22-40. doi:10.1093/annonc/mdx224
33. Swedish Rectal Cancer Trial, Cedermark B, Dahlberg M, et al. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer [published correction appears in *N Engl J Med* 1997 May 22;336(21):1539]. *N Engl J Med*. 1997;336(14):980-987. doi:10.1056/NEJM199704033361402

34. Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, et al. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol.* 2005;23(12):1456-67. doi: 10.1200/JCO.2005.08.144.
35. 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(9):638-46. doi: 10.1056/NEJMoa010580. PMID: 11547717.
36. Marijnen, C. A., Kapiteijn, E., van de Velde, C. J., Martijn, H., Steup, W. H., Wiggers, T., Kranenbarg, E. K., Leer, J. W., & Cooperative Investigators of the Dutch Colorectal Cancer Group. Acute side effects and complications after short-term preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, (2002); 20(3): 817–825. doi.org/10.1200/JCO.2002.20.3.817
37. Van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol.* (2011);12(6):575-82. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70095-4.
38. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(17):1731-1740. doi:10.1056/NEJMoa040694
39. Sauer R, Liersch T, Merkel S, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol.* 2012;30(16):1926-1933. doi:10.1200/JCO.2011.40.1836
40. Bujko, K., Nowacki, M. P., Nasierowska-Guttmejer, A., Michalski, W., Bebenek, M., Pudełko, M. et al. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. *Radiotherapy and oncology: Journal of*

the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology, (2004); 72(1):15–24. doi.org/10.1016/j.radonc.2003.12.006

41. Bujko, K., Nowacki, M. P., Nasierowska-Guttmejer, A., Michalski, W., Bebenek, M., & Kryj, M. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *The British journal of surgery*. (2006); 93(10): 1215–1223. doi.org/10.1002/bjs.5506

42. Ngan, S. Y., Burmeister, B., Fisher, R. J., Solomon, M., Goldstein, D., Joseph, D., et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. (2012); 30(31): 3827–3833. doi.org/10.1200/JCO.2012.42.9597

43. Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. (2021);22(5):702-715. doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00079-6

44. Conroy T, Bosset JF, et al. Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer: 7-year results of PRODIGE 23 phase III trial, a UNICANCER GI trial. *J Clin Oncol*. (2023) ;41: LBA3504. doi: 10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA3504.

45. Garcia-Aguilar J, Smith DD, Avila K, et al. Optimal timing of surgery after chemoradiation for advanced rectal cancer: Preliminary results of a multicenter, nonrandomized phase II prospective trial. *Ann Surg*. (2011); 254:97–102. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182196e1f.

46. Rödel, C., Graeven, U., Fietkau, R., Hohenberger, W., Hothorn, T., Arnold, D., et al. Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and

postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): Final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, (2015); 16(8): 979–989. Doi: 10.1016/S1470-2045(15)00159-X

47. Fokas E, Allgäuer M, Polat B, et al. Randomized Phase II Trial of Chemoradiotherapy Plus Induction or Consolidation Chemotherapy as Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer: CAO/ARO/AIO-12. *J Clin Oncol.* (2019);37(34):3212-3222. doi: 10.1200/JCO.19.00308.

48. Fokas E, Schlenska-Lange A, et al. Chemoradiotherapy Plus Induction or Consolidation Chemotherapy as Total Neoadjuvant Therapy for Patients with Locally Advanced Rectal Cancer: Long-term Results of the CAO/ARO/AIO-12 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* (2022);8(1): e215445. Doi: 10.1001/jamaoncol.2021.5445.

49. Verheij FS, et al. Long-Term Results of Organ Preservation in Patients with Rectal Adenocarcinoma Treated with Total Neoadjuvant Therapy: The Randomized Phase II OPRA Trial. *J Clin Oncol.* (2024); 42(5):500-506. doi: 10.1200/JCO.23.01208.

50. Ciseł B, Pietrzak L, Michalski W, et al. Long-course preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for clinical T4 and fixed clinical T3 rectal cancer: long-term results of the randomized Polish II study. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1298-1303. doi:10.1093/annonc/mdz186

51. Bahadoer RR, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* (2021); 22:29–42. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30555-6.

52. Dijkstra EA, et al. Locoregional Failure During and After Short-course Radiotherapy Followed by Chemotherapy and Surgery Compared with Long-course Chemoradiotherapy and Surgery: A 5-Year Follow-up of the RAPIDO Trial. *Ann Surg.* (2023);278(4): e766-e772. doi: 10.1097/SLA.0000000000005799.

53. Jin J, et al. Multicenter, Randomized, Phase III Trial of Short-Term Radiotherapy Plus Chemotherapy Versus Long-Term Chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer (STELLAR). *J Clin Oncol.* (2022); 40:1681-1692. Doi: 10.1200/JCO.21.01667.
54. Uemura M, et al. The efficiency of 18F-FDG-PET/CT in the assessment of tumor response to preoperative chemoradiation therapy for locally recurrent rectal cancer. *BMC Cancer.* (2021);21(1):1132. doi: 10.1186/s12885-021-08873-7.
- 55-Uday B. Patel et al., Magnetic Resonance Imaging–Detected Tumor Response for Locally Advanced Rectal Cancer Predicts Survival Outcomes: MERCURY Experience. *JCO*, (2011); 29: 3753-3760. doi:10.1200/JCO.2011.34.9068
- 56- Brown G, Radcliffe AG, Newcombe RG, Dallimore NS, Bourne MW, Williams GT. Preoperative assessment of prognostic factors in rectal cancer using high-resolution magnetic resonance imaging. *Br J Surg.* 2003;90(3):355-364. doi:10.1002/bjs.4034)
57. Ogura A, et al. Lateral Nodal Features on Restaging Magnetic Resonance Imaging Associated with Lateral Local Recurrence in Low Rectal Cancer After Neoadjuvant Chemoradiotherapy or Radiotherapy. *JAMA Surg.* (2019) ;154(9): e192172. doi: 10.1001/jamasurg.2019.2172.
58. Lee, S., Kassam, Z., Baheti, A. D., Hope, T. A., Chang, K. J., Korngold, E. K., Taggart, M. W., & Horvat, N. Rectal cancer lexicon 2023 revised and updated consensus statement from the Society of Abdominal Radiology Colorectal and Anal Cancer Disease-Focused Panel. *Abdominal radiology.* (2023); 48(9): 2792–2806. doi.org/10.1007/s00261-023-03893-2
59. Gambacorta MA, et al. Timing to achieve the highest rate of pCR after preoperative radiochemotherapy in rectal cancer: a pooled analysis of 3085 patients from 7 randomized trials. *Radiother Oncol.* (2021);154:154-160. doi:10.1016/j.radonc.2020.09.026
60. Huntington CR, Boselli D, Symanowski J, Hill JS, Crimaldi A, Salo JC. Optimal timing of surgical resection after radiation in locally advanced rectal adenocarcinoma: an

analysis of the national cancer database. *Ann Surg Oncol.* (2016) ;23(3):877-887.
doi:10.1245/s10434-015-4927-z

61. Luo, D., Yang, Y., Zhang, R., Li, Q., & Li, X. Effect of interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery on oncological outcomes in poor responders with locally advanced rectal cancer: a retrospective cohort study. *International journal of surgery.* (2023);109(7): 1993–2000. doi.org/10.1097/JS9.0000000000000438

62. Erlandsson, J.; Lorinc, E.; Ahlberg, M.; Pettersson, D.; Holm, T.; Glimelius, B.; Martling, A. Tumour regression after radiotherapy for rectal cancer—Results from the randomised Stockholm III trial. *Radiother. Oncol.* (2019); 135:178-186. Doi: 10.1016/j.radonc.2019.03.016

63. Chen M, et al. Presence and clinical significance of acellular mucin pools in resected rectal cancer with pathological complete response after pre-operative chemoradiotherapy. *Histopathology.* (2022) ;81(6):949-957. doi: 10.1111/his.14795.

64. Bhatti ABH, et al. Impact of acellular mucin pools on survival in patients with complete pathological response to neoadjuvant treatment in rectal cancer. *Int J Surg.* (2014) ;12(10):1123-1126. doi: 10.1016/j.ijssu.2014.07.267.

65. Mace AG, Pai RK, Stocchi L, Kalady MF. American Joint Committee on Cancer and College of American Pathologists regression grade: a new prognostic factor in rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2015;58(1):32-44. doi:10.1097/DCR.0000000000000266

66. College of American Pathologists (2020). Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the stomach. Available from: <https://documents.cap.org/protocols/cp-giupper-esophagus-20-4100.pdf> (Accessed 9th October 2020).

67. Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis.* 1997;12(1):19-23.
doi:10.1007/s003840050072

68. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma.

Clinicopathologic correlations. *Cancer*. 1994;73(11):2680-2686. doi:10.1002/1097-0142(19940601)73:11<2680:aid-cnrcr2820731105>3.0.co;2-c

69. Ryan R, Gibbons D, Hyland JM, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology*. 2005;47(2):141-146. doi:10.1111/j.1365-2559.2005.02176.x

70. Hong TS, Moughan J, Garofalo MC, et al. NRG Oncology Radiation Therapy Oncology Group 0822: A Phase 2 Study of Preoperative Chemoradiation Therapy Using Intensity Modulated Radiation Therapy in Combination with Capecitabine and Oxaliplatin for Patients with Locally Advanced Rectal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;93(1):29-36. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.05.005)

71. Stoffel E.M., Murphy C.C. Epidemiology and Mechanisms of the Increasing Incidence of Colon and Rectal Cancers in Young Adults. *Gastroenterology*. 2020; 158: 341–353. doi: 10.1053/j.gastro.2019.07.055.

72. Chesney, T. R., Metz, J. J., Nadler, A., Queresby, F. A., Ashamalla, S., Acuna, S. A., & Swallow, C. J., Long-term outcomes of resection for locoregional recurrence of colon cancer: A retrospective descriptive cohort study. 2021, *European Journal of Surgical Oncology*, 47(9), 2390-2397.)

73. Kasi A, Abbasi S, Handa S, et al. Total Neoadjuvant Therapy vs Standard Therapy in Locally Advanced Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;3(12): e2030097. Doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.30097

74. Van der Valk MJM, Hilling DE, Bastiaannet E, et al. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study. *Lancet*. 2018;391(10139):2537-2545. Doi:10.1016/S0140-6736(18)31078-X

75. Habr-Gama A., Perez R., Nadalin W., Sabbaga J., Ribeiro U., Jr., Sousa A.S., Jr., Campos F., Kiss D., Gama-Rodrigues J. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: Long-term results. *Ann. Surg*. 2004; 240:711–717. doi: 10.1097/01.sla.0000141194.27992.32.

76. Cerdan-Santacruz C, São Julião GP, Vailati BB, Corbi L, Habr-Gama A, Perez RO. Watch and Wait Approach for Rectal Cancer. *J Clin Med*. 2023;12(8):2873. Published 2023 Apr 14. doi:10.3390/jcm12082873
77. Al-Sukhni E, Milot L, Fruitman M, et al. Diagnostic accuracy of MRI for assessment of T category, lymph node metastases, and circumferential resection margin involvement in patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(7):2212-2223. Doi:10.1245/s10434-011-2210-5
78. Fokas E, Schlenska-Lange A, Polat B, et al. Chemoradiotherapy Plus Induction or Consolidation Chemotherapy as Total Neoadjuvant Therapy for Patients with Locally Advanced Rectal Cancer: Long-term Results of the CAO/ARO/AIO-12 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2022;8(1): e215445. doi:10.1001/jamaoncol.2021.5445
79. Xiong K, Bao T, Cao Y, et al. Efficacy and safety of total neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2023;38(1):89. Published 2023 Apr 1. doi:10.1007/s00384-023-04376-y
80. Ciernik IF, Dizendorf E, Baumert BG, et al. Radiation treatment planning with an integrated positron emission and computer tomography (PET/CT): a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;57(3):853-863. doi:10.1016/s0360-3016(03)00346-8
81. Patel DA, Chang ST, Goodman KA, et al. Impact of integrated PET/CT on variability of target volume delineation in rectal cancer. *Technol Cancer Res Treat*. 2007;6(1):31-36. doi:10.1177/153303460700600105
82. Sokolović E, Cerić T, Cerić Š, et al. The Prognostic Value of SUV_{max} of 18F-FDG PET/CT in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Acta Med Acad*. 2020;49(1):1-8. doi:10.5644/ama2006-124.278
83. Lee JE, Kim SW, Kim JS, Choi KY, Kang WK, Oh ST, Yoo IeR, Kim SH. Prognostic value of 18-F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography-computed tomography in resectable colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2012; 18:5072–5077. doi: 10.3748/wjg.v18.i36.5072.

84. Oku S, Nakagawa K, Momose T, Kumakura Y, Abe A, Watanabe T, Ohtomo K. FDG-PET after radiotherapy is a good prognostic indicator of rectal cancer. *Ann Nucl Med*. 2002; 16:409–416. doi: 10.1007/BF02990079.
85. Sanchez, Victoria, et al. "SUV max ratio as a novel prognostic factor in advanced colorectal cancer." (2015): e14520-e14520.
86. Kim SH, Song BI, Kim BW, et al. Predictive Value of [¹⁸F] FDG PET/CT for Lymph Node Metastasis in Rectal Cancer. *Sci Rep*. 2019;9(1):4979. Published 2019 Mar 21. doi:10.1038/s41598-019-41422-8
87. Karjol U, Jonnada P, Chandranath A, Cherukuru S. Lymph Node Ratio as a Prognostic Marker in Rectal Cancer Survival: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2020;12(5):e8047. doi:10.7759/cureus.8047
88. Yin, W., Zhang, M., Ji, Z. et al. Impact of tumor size on overall survival and cancer-specific survival of early-onset colon and rectal cancer: a retrospective cohort study. *Int J Colorectal Dis* 39, 69 (2024). <https://doi.org/10.1007/s00384-024-04644-5>
89. Chen CH, Hsieh MC, Hsiao PK, Lin EK, Lu YJ, Wu SY. A critical reappraisal for the value of tumor size as a prognostic variable in rectal adenocarcinoma. *J Cancer*. 2017;8(10):1927-1934. Published 2017 Jul 4. doi:10.7150/jca.17930
90. Wang Y, Yang Y, Liu QQ, Wang SZ. Compare clinical efficacy and safety of neoadjuvant therapy and neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: Meta-analysis. *World J Gastrointest Surg*. 2024;16(6):1845-1856. doi:10.4240/wjgs.v16.i6.1845
91. Zhai ZW, Zhang KN, Wang C, et al. Comparison of short-term efficacy and perioperative safety between neoadjuvant therapy and total neoadjuvant therapy in patients with locally advanced rectal cancer. *Zhonghua wei chang wai ke za zhi = Chinese journal of gastrointestinal surgery*. 2020;23(3):274-280. doi:10.3760/cma.j.cn.441530-20190819-00312
92. Nov P, Du K, Huang Z, et al. A Meta-analysis of Total Neoadjuvant Therapies Combining Chemoradiotherapy with Induction or Consolidated Chemotherapy for

Locally Advanced Rectal Cancer. *J Gastrointest Cancer*. 2023;54(3):693-702.

doi:10.1007/s12029-022-00864-6)

93. Donnelly M, Ryan OK, Ryan ÉJ, et al. Total neoadjuvant therapy versus standard neoadjuvant treatment strategies for the management of locally advanced rectal cancer: network meta-analysis of randomized clinical trials. *Br J Surg*. 2023;110(10):1316-1330. doi:10.1093/bjs/znad177)

94. Marijnen CA, van de Velde CJ, Putter H, et al. Impact of short-term preoperative radiotherapy on health-related quality of life and sexual functioning in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol*. 2005;23(9):1847-1858. doi:10.1200/JCO.2005.05.256)

95. Ulmsten U. Some reflections and hypotheses on the pathophysiology of female urinary incontinence. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl*. 1997; 166:3-8.

96. Grumann MM, Noack EM, Hoffmann IA, Schlag PM. Comparison of quality of life in patients undergoing abdominoperineal extirpation or anterior resection for rectal cancer. *Ann Surg*. 2001;233(2):149-156. doi:10.1097/00000658-200102000-00001

97. Hugén N, van de Velde CJH, de Wilt JHW, Nagtegaal ID. Metastatic pattern in colorectal cancer is strongly influenced by histological subtype. *Ann Oncol*. 2014;25(3):651-657. doi:10.1093/annonc/mdt591

98. Catalano V, Loupakis F, Graziano F, et al. Mucinous histology predicts for poor response rate and overall survival of patients with colorectal cancer and treated with first-line oxaliplatin- and/or irinotecan-based chemotherapy. *Br J Cancer*. 2009;100(6):881-887. doi: 10.1038/sj.bjc.6604955,

99. Mekenkamp LJ, Heesterbeek KJ, Koopman M, et al. Mucinous adenocarcinomas: poor prognosis in metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2012;48(4):501-509. doi: 10.1016/j.ejca.2011.12.004

100. Dehal A, Patel S, Kim S, Shapera E, Hussain F. Cutaneous Metastasis of Rectal Cancer: A Case Report and Literature Review. *Perm J*. 2016;20(1):74-78. doi:10.7812/TPP/15-078

101. Koyama M, Obana A, Kitamura K, Matsumura T, Koide N, Karikomi K, Satoh Y, Suwa T. A Case of Solitary Right Adrenal Metastasis from Rectal Cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2019 Dec;46(13):2116-2118. PMID: 32156850.
102. Uchiyama K, Katarao Y, Kimura Y, Tanaka R, Fuse T, Takemura M, et al. A Case of Recurrent Rectal Cancer with Adrenal and Lung Metastasis with More than Ten-Year Survival after Surgery. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2017;44(12):1370-1372. PMID: 29394637.
103. Mikayama Y, Yamamoto N, Watanabe T, et al. Adrenalectomy for solitary adrenal metastasis from colorectal cancer, *Gan To Kagaku Ryoho Cancer & chemotherapy*. 2010;37(12):2536-2538.
104. Chung TS, Chang HJ, Jung KH, et al. Role of surgery in the treatment of ovarian metastases from colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 2009;100(7):570-574. doi:10.1002/jso.21382.
105. Lee SJ, Lee J, Lim HY, et al. Survival benefit from ovarian metastatectomy in colorectal cancer patients with ovarian metastasis: a retrospective analysis. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2010;66(2):229-235. doi:10.1007/s00280-009-1150-2