



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA

CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI



**NEOADJUVAN KEMORADYOTERAPİ İLE TEDAVİ EDİLEN  
REKTUM KANSERLİ HASTALARDA LOKAL KONTROL VE  
SAĞKALIMLARI ÖNGÖREN RİSK SKOR MODELLEMESİ**

**RADYASYON ONKOLOJİSİ UZMANLIK TEZİ**

**Dr. TUBA KURT ÇATAL**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. DİDEM ÇOLPAN ÖKSÜZ**

**İSTANBUL – 2023**



**T.C.**  
**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA**  
**CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ**  
**RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI**

**NEOADJUVAN KEMORADYOTERAPİ İLE TEDAVİ EDİLEN  
REKTUM KANSERLİ HASTALARDA LOKAL KONTROL VE  
SAĞKALIMLARI ÖNGÖREN RİSK SKOR MODELLEMESİ**

**RADYASYON ONKOLOJİSİ UZMANLIK TEZİ**

**Dr. TUBA KURT ÇATAL**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. DİDEM ÇOLPAN ÖKSÜZ**

**İSTANBUL – 2023**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık tezimi hazırlamamda ve uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, üzerimde büyük emeği olan, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam, Ana Bilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Didem Çolpan Öksüz'e,

Uzmanlık eğitimim süresince, tüm bilgi ve deneyimlerini büyük bir özveriyle paylaşan, hekimlik nosyonunu örnek aldığım, her zaman desteklerini hissettiğim, eğitimime katkıda bulunan ve yanlarında çalışmaktan onur duyduğum değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Fazilet Öner Dinçbaş'a, Sayın Prof. Dr. İsmet Şahinler ve Sayın Prof. Dr. Ömer Uzel'e,

Tezimin istatistiksel hazırlık sürecinde yardımlarını esirgemeyen Halk Sağlığı Anabilim Dalı'ndan Sayın Prof. Dr. Günay Can'a,

Asistanlığım süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Doç.Dr. Şefika Arzu Ergen, Uzm. Dr. Cumhur Yıldırım, Uzm. Dr. Meltem Dağdelen, Uzm. Dr. Emine Sedef Akovalı, Uzm. Dr. Merve Şahin'e,

Kliniğimizin sorunsuz işleminde büyük katkıları olan ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Doç. Dr. Songül Karaçam'a, sağlık fizikçileri Servet İpek, Deniz Kısınma Azaklıoğlu, Elif Kayhan, Büşra Aynacı ve Duygu Tunçman'a,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili arkadaşlarım Ceren Barlas, Sevda Kanat, Ecem Demir, İsmail Fatih Demirel, Yeliz Gürsoy, Şahin Dikmen, Muhammet Veysel Hekim, Mehmet Polat Demirhas, Derya Bölükbaş, İlayda Sönmez, Hatice Kübra Topal ve Ahmet Torun'a,

Birlikte çalıştığımız fırsatı bulduğumuz hemşirelerimiz başhemşiremiz Esra Ürün, Meltem Keskiöğlü Can, Filiz Irmak, Serpil Çoban ve Mesude Dolgan'a ve sevgili laborantımız Leyla Deniz'e

Ekibimizin ayrılmaz parçası olan sağlık teknikeri arkadaşlarımız Banu Gürbüz, Derya Şahin, Zeynep Bol Aydın, Can Akdeniz, Zafer Kaya, Nuran Manav, Aydın Şen'e ve tüm hastane personeli arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, büyük emekler harcayan, hayatım boyunca varlıklarından güç bulduğum Annem, Babam ve Ağabeylerime; her zaman sevgisiyle ve emeğiyle yanımda olan, varlığıyla huzur bulduğum Sevgili Eşim Dr. Tevfik Çatal'a,

Sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Dr. Tuba KURT ÇATAL

İstanbul 2023

# İÇİNDEKİLER

<b>KISALTMALAR</b> .....	i
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	iv
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	v
<b>ETİK KURUL ONAYI</b> .....	vi
<b>ÖZET</b> .....	vii
<b>ABSTRACT</b> .....	ix
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Anatomi .....	3
2.2. Epidemiyoloji ve Etyoloji .....	5
2.3. Tümör yerleşimi ve yayılım .....	6
2.4. Evreleme .....	6
2.5. Tedavi Yaklaşımı .....	10
2.5.1. Postoperatif radyoterapi ± kemoterapi .....	11
2.5.2. Preoperatif radyoterapi ± kemoterapi .....	11
2.5.3. Preoperatif kısa süreli radyoterapi ± kemoterapi .....	12
2.5.4. Cerrahi zamanlaması .....	13
2.5.5. Total neoadjuvan tedavi .....	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	16
3.1. Hasta karakteristikleri .....	16
3.2. Tedavi .....	17
3.3. Takip .....	18
3.4. İstatiksel analizler .....	18
4. BULGULAR .....	20
5. TARTIŞMA .....	27
6. SONUÇ .....	32
7. KAYNAKLAR .....	34
8. ÖZGEÇMİŞ .....	38
9. İNTİHAL TARAMA RAPORU .....	39

## **KISALTMALAR**

5-FU: 5-Flurourasil

AJCC: American Joint Committee on Cancer

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CAPOX: Capecitabine and oxaliplatin

CBCT: Cone beam bilgisayarlı tomografi

CI: Confidence interval

CRT: Chemoradiotherapy

CTV-SR: Klinik hedef volüm-standart risk

CTV-YR: Klinik hedef volüm-yüksek risk

DFS: Disease-free survival

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer

FAP: Familial Adenomatosis Poliposis Koli

FDG-PET-BT: 18-fluoro-deoksi-glukoz pozitron emisyon tomografi

FFCD: Francophone Federation Of Digestive Cancerology

FOLFIRINOX: Fluorouracil [5-FU], leucovorin, irinotecan, oxaliplatin

FOLFOX: 5-fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin

GSK: Genel sağkalım

Gy: Gray

HNPCC: Herediter Non-poliposis Kolorektal Kanser

HSK: Hastaliksız sağkalım

ICRU: Uluslararası Radyasyon Birimleri ve Ölçümleri Komitesi

IMRT: Yoğunluk ayarlı radyoterapi

kN: Klinik N

KRT: Kemoradyoterapi

kT: Klinik T

kV: Kilovoltaj

LARC: Locally advanced rectal cancer

LC: Local control

LİRK: Lokal ileri rektum kanseri

LK: Lokal kontrol

LVI: Lenfovasküler invazyon

MR: Manyetik rezonans

MV: Megavoltaj

NAR: Neoadjuvan rektal kanser

nCRT: Neoadjuvant chemoradiotherapy

nKRT: Neoadjuvan kemoradyoterapi

NSABP: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project

OS: Overall survival

PNİ: Perinöral invazyon

PRODIGE: Partenariat de Recherche en Oncologie Digestive

pT,N,M: Patolojik Tümör-Nod-Metastaz

PTV-SR: Planlanan hedef volüm- standart risk

PTV-YR: Planlanan hedef volüm- yüksek risk

RAPIDO: Rectal cancer and Preoperative Induction therapy followed by Dedicated Operation

ROC: Receiver operating characteristic

RT: Radyoterapi

RTOG: Radiation Therapy Oncology Group

SK: Sağkalım

TME: Total mezorektal eksizyon

TNM: Tümör-Nod-Metastaz

TNT: Total neoadjuvan tedavi

TPS: Tedavi planlama sistemi

TROG: Trans-Tasman Radiation Oncology Group

TRUS: Transrektal ultrasonografi

USG: Ultrasonografi

VI: Vasküler invazyon

VMAT: Volümetrik ark radyoterapi

## ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL 2.1 Rektum anatomisi ve bölümleri

ŞEKİL 2.2 Rektum lenf nodları

ŞEKİL 4.1 Lokal kontrol için oluşturulan skorlamanın ROC eğrisi

ŞEKİL 4.2 Hastalısız sağkalım için oluşturulan skorlamanın ROC eğrisi

ŞEKİL 4.3 Genel sağkalım için oluşturulan skorlamanın ROC eğrisi

ŞEKİL 4.4 Gruplara göre oluşturulan lokal kontrol eğrileri

ŞEKİL 4.5 Gruplara göre oluşturulan hastalısız sağkalım eğrileri

ŞEKİL 4.6 Gruplara göre oluşturulan genel sağkalım eğrileri

## **TABLÖLAR DİZİNİ**

TABLO 2.1 Rektum Kanseri 2017 AJCC TNM evreleme sistemi

TABLO 3.1 Hasta karakteristikleri

TABLO 4.1 Lokal kontrol, hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım için tek değişkenli analiz sonuçları

TABLO 4.2 Lokal kontrol, hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım için çok değişkenli analiz sonuçları



## ÖZET

**Amaç:** Rektum kanserinde bugün için bilinen en önemli prognostik faktör TNM evresidir. Ancak aynı patolojik evredeki hastalarda, özellikle evre II ve III de klinik sonuçlar ve prognoz açısından önemli farklılıklar vardır. Yüksek nüks veya metastaz riski taşıyan hastaların prognozunu tahmin etmek ve risk faktörlerini belirlemek için doğru modeller geliştirmenin büyük klinik önemi vardır. Çalışmamızda neoadjuvan kemoradyoterapi (nKRT) ile tedavi edilen lokal ileri rektum kanserli (LİRK) hastalarda lokal nüks ve sağkalımı etkileyen klinik ve patolojik faktörlerin araştırılması, lokal kontrol ve sağkalımı öngören risk skorlama modeli oluşturulması amaçlanmıştır.

**Gereç-Yöntem:** Bu amaçla 2010-2020 yılları arasında kliniğimizde lokal ileri rektum adenokarsinomu tanısıyla nKRT uygulanan 115 hastanın klinik ve patolojik verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Ortanca yaşı 57 (28-85) olan hastaların %70.4'ü erkektir. Hastaların %84.3'ü klinik T2-T3 iken %79.1'inde radyolojik lenf nodu tutulumu vardı. Sağkalım analizleri Kaplan Meier yöntemiyle, lokal kontrol (LK) ve sağkalım (SK) için anlamlılıklar log rank testi ile hesaplanırken, anlamlı bulunan parametreler ise çok değişkenli analiz ile değerlendirilmiştir. Tek değişkenli ve çok değişkenli analizde anlamlı bulunan prognostik faktörlerle LK ve SK'ları öngören risk skorlama modeli oluşturulmuştur.

**Bulgular:** Ortanca takip süresi 70 aydır (6-156 ay). Neoadjuvan KRT sonrası 21 hastada (%18.2) patolojik tam yanıt elde edilmiştir. İki - beş yıllık lokal kontrol (LK), hastalısız sağkalım (HSK) ve genel sağkalım (GSK) oranları sırasıyla %90.2-%81.6, %85.7-%72.2 ve %94.7-%70.2'dir. Çok değişkenli analizde tedaviye iyi patolojik yanıt veren hastalarda lokal kontrol daha iyi bulunurken; perinöral invazyon (PNİ) olan hastalarda HSK; >60 yaş,  $\geq 5$  cm tümör çapı, patolojik N1-2 hastalık ve PNİ olan hastalarda ise GSK'nın anlamlı olarak daha kötü olduğu bulunmuştur ( $p \leq 0.05$ ). Skorlama modelinin tahmin gücü ROC eğrisi kullanılarak değerlendirilmiştir [Eğri altındaki alan LK: 0.68 (95% CI 0.57–0.80;  $p:0.01$ ), HSK: 0.71 (95% CI 0.60–0.81;  $p:0.001$ ), GSK: 0.68 (95% CI 0.57–0.79;  $p:0.001$ )]. Oluşturulan skorlamanın LK ve SK'ları öngörme yetisini değerlendirmek amacıyla hastalar gruplara ayrılmıştır. LK için grup 1 (0-2 puan), grup 2 (2-4 puan), grup 3 (4-6 puan); HSK için grup 1 (0-2 puan), grup 2 (2-4 puan), grup 3 (4-7 puan); GSK için

grup 1 (0-3 puan), grup 2 (3-6 puan), grup 3 (6-10 puan) şeklindedir. Gruplar arasındaki sağkalım farklılığı Kaplan Meier ve log rank testi ile hem istatistiksel hem de grafiksel olarak gösterilmiştir. Medyan LK Grup 1’de 143.6 ay, Grup 2’de 97.2 ay, Grup 3’te 93.6 ay (p:0.001); medyan HSK Grup 1’de 136.1 ay, Grup 2’de 108.5 ay, Grup 3’te 67.2 ay (p:0.001); medyan GSK Grup 1’de 138.3 ay, Grup 2’de 87.2 ay, Grup 3’te 64.6 ay (p:<0.001) olarak bulunmuştur.

**Sonuç:** Prognostik faktörler ile oluşturulan risk skorlama modellemesi gruplar arasındaki LK ve SK farkını iyi bir şekilde belirlemiştir. Özellikle bulky tümörlü, PNİ olan ve multiple lenf nodu tutulumu gibi birden fazla kötü prognostik faktörün bulunduğu olgularda etkin sistemik tedavinin radyoterapiye eklenmesi ile daha iyi tedavi sonuçları elde edilebilir. Ancak bu faktörlerin büyük ölçekli prospektif çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** rektum kanseri, kemoradyoterapi, prognostik faktörler, risk skor modellemesi

## ABSTRACT

**Aim:** Currently, the most important prognostic factor in rectal cancer is the stage. However, there are significant differences in clinical outcomes and prognosis in patients with the same pathologic stage, especially in stages II and III. It is important to develop accurate models to predict the prognosis of patients at high risk of recurrence or metastasis and identify risk factors. Our study aims to investigate the clinical and pathologic factors affecting local recurrence and survival in patients with locally advanced rectal cancer (LARC) treated with neoadjuvant chemoradiotherapy (nCRT) and to create a risk-scoring model predicting local control and survival.

**Material and Method:** The clinical and pathologic data of 115 patients who received nCRT for locally advanced adenocarcinoma of the rectum in our clinic between 2010 and 2020 were reviewed retrospectively. The median age was 57 years (range: 28–85), and 70.4% of the patients were male. 84.3% of the patients had cT2-T3 tumour and lymph node involvement was observed in 79.1% of the patients. Survival analyses were performed by the Kaplan-Meier method, statistical significance for local control (LC) and survival were calculated by the log-rank test. Statistical significant parameters of the univariate analysis were evaluated by multivariate analysis. A risk-scoring model was developed to predict LC and survival, with statistically significant prognostic factors in univariate and multivariate analyses.

**Results:** The median follow-up period was 70 months (6-156 months). Pathologic complete response was achieved in 21 patients (18.2%) after neoadjuvant CRT. Two to five-year local control (LC), disease-free survival (DFS), and overall survival (OS) rates were 90.2%-81.6%, 85.7%-72.2%, and 94.7%-70.2%, respectively. In multivariate analysis, local control rate was found to be better in patients with good pathological response to treatment, whereas DFS rate was significantly worse in patients with perineural invasion (PNI), and OS rate was significantly worse in patients >60 years of age, who had tumor  $\geq$  5 cm, PNI and pathological N1-2 disease ( $p \leq 0.05$ ). The ROC curve was used to assess the scoring model's prediction [Area under the curve LC: 0.68 (95% CI 0.57–0.80;  $p:0.01$ ), DFS: 0.71 (95% CI 0.60–0.81;  $p:0.001$ ), OS: 0.68 (95% CI 0.57–0.79;  $p:0.001$ )]. Patients were grouped to determine the ability of the scoring to predict local control and survival. The scoring groups were as follows: LC group1 (0-2 points), group2 (2-4

points), group3 (4-6 points); DFS group1 (0-2 points), group2 (2-4 points), group3 (4-7 points); OS group1 (0-3 points), group2 (3-6 points), group3 (6-10 points). The difference in survival rates between the groups was shown both statistical and graphical by the Kaplan-Meier and log-rank tests. The median LC in Group 1, Group 2, and Group 3 were 143.6 months, 97.2 months, and 93.6 months, respectively ( $p = 0.001$ ); the median DFS in Group 1, Group 2, and Group 3 were 136.1 months, 108.5 months, and 67.2 months, respectively ( $p = 0.001$ ); and the median OS in Group 1, Group 2, and Group 3 were 138.3 months, 87.2 months, and 64.6 months, respectively ( $p = 0.001$ ).

**Conclusion:** Risk scoring modeling with prognostic factors effectively determined the difference in local control and survival between the groups. Especially in patients with multiple prognostic factors such as bulky tumors, PNI, and the presence of multiple involved lymph nodes, the addition of effective systemic therapy to nCRT may improve the treatment outcomes. However, large prospective studies are needed to confirm these factors.

**Keywords:** rectal cancer, chemoradiotherapy, prognostic factors, risk score modeling

# 1. GİRİŞ

Kolorektal kanser dünyada en sık görülen 3. kanserdir ve kanserle ilişkili ölümlerde 2. sıradadır. En sık görülen histolojik alt tipi adenokarsinomdur. Özellikle gelişmiş ülkelerde sık görülmekte birlikte orta ve düşük gelirli ülkelerde görülme sıklığı artmaktadır [1]. Erken evre rektum kanserinde tedavi cerrahi iken, lokal ileri evrede lokal nüks oranlarını azaltmak ve sağkalım faydası sağlayabilmek için önerilen tedavi neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası total mezorektal eksizyondur [2].

Neoadjuvan tedaviyle hastaların ancak %15-27'sinde patolojik tam yanıt elde edilebilmektedir. Medikal tedavi ve radyoterapideki tüm gelişmelere rağmen, yüksek riskli olgularda %30'a varan sistemik metastazlar görülmekte ve metastaz hasta sağkalımını azaltmaya devam etmektedir [3]. Özellikle son yıllarda yapılan çalışmalarda total neoadjuvan tedavi ile hastaların hastalıksız sağkalımlarının ve tam yanıt oranlarının artırılması amaçlanmıştır ve tam yanıt olan hastalarda operasyon olmadan takip seçenekleri veya lokal eksizyon araştırılmaktadır. Rektum kanserli hastalarda sağkalımlara etki eden prognostik faktörlerin belirlenmesi bireyselleştirilmiş tedavi sağlayabilir ve yaşam kalitelerini artırabilir.

Kolorektal kanserde bugün için bilinen en önemli prognostik faktör TNM evresidir. Ancak aynı patolojik evredeki hastalarda, özellikle evre II ve III de klinik sonuçlar ve prognoz açısından önemli farklılıklar vardır [4]. Evre IIIA ve IIIC tanımlı hastalarda 5 yıllık sağkalım oranlarının %80 ve %30 arasında değiştiği bildirilmiştir [5]. Bu nedenle, rektum kanserli hastalar için prognozun gelişmiş ve bireyselleştirilmiş tahminini mümkün kılacak diğer prognostik faktörlerin belirlenmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Literatürde karsinoembriyonik antijen düzeyinin, metastatik lenf nodu sayısının, neoadjuvan tedaviye yanıtın, neoadjuvan rektal skorun (NAR skoru), perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon, sirkumferansiyel rezeksiyon marjının, genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır [3, 6-9] Prognostik faktörler hastaların takibini yönetmek ve adjuvan tedaviyi optimize etmek için kullanılmıştır, ancak hangi faktörün etkisinin daha önemli olduğu

konusunda net bir fikir birliği yoktur [9]. Özellikle yüksek nüks veya metastaz riski taşıyan hastaların prognozunu tahmin etmek ve risk faktörlerini belirlemek için doğru modellerin geliştirilmesinin büyük klinik önem taşımaktadır. Bu amaçla, literatürde çeşitli risk skorlama modelleri ve nomogramlar oluşturulmuştur. Ancak hem klinik hem de patolojik faktörlerin birlikte değerlendirildiği risk skorlama modelleri nadirdir.

Çalışmamızda neoadjuvan kemoradyoterapi (nKRT) ile tedavi edilen lokal ileri rektal kanserli (LİRK) hastaların tedavi sonuçlarının retrospektif olarak incelenmesi lokal kontrol ve sağkalımı etkileyen klinik ve patolojik faktörlerin belirlenmesi, prognoza etki eden faktörler ile lokal kontrol ve sağkalımları öngören skorlama modeli oluşturulması amaçlanmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Anatomi

Rektum yaklaşık 12-15 cm uzunluğunda, kolumnar epitelden oluşan, süperiorda S2-S3 vertebra seviyesinden başlayıp inferiorda anorektal birleşkede sonlanan bir organdır. Rektum duvarı mukoza, submukoza, muskularis ve serosa/adventisya olarak isimlendirilen dört fonksiyonel tabakadan oluşur.

Mukoza, basit kolumnar enterositler ve çok sayıda kadeh hücresi içeren bağırsak epitelidir. Kan ve lenf damarlarını içeren epitel ile bağ dokusu tabakası olan lamina propriya ve ince kas tabakası olan muskularis mukozadan oluşur.

Submukoza; kan damarlarını, lenf foliküllerini ve Meissner pleksusunu içeren gevşek bağ dokusudur. Yoğun bir damar ağı olan rektal venöz pleksusa sahiptir.

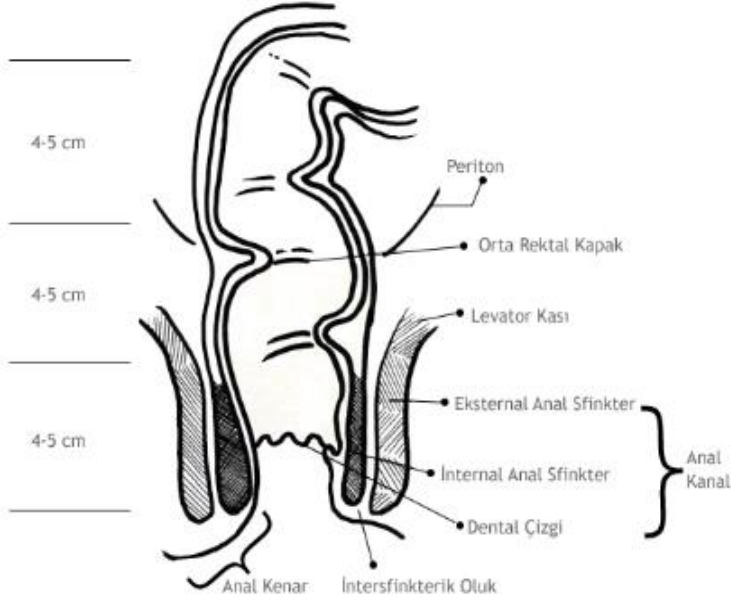
Muskularis; içte sirküler dışta longitunidal kas sistemine sahiptir. İç sirküler kas anüste eksternal sfinkter olarak devam ederken, longitunidal kas anüs çevresindeki kaslarla deriye doğru uzanır. Kas tabakanın motor innervasyonunu sağlayan Auerbach pleksusu (myenterik pleksus) bu bölümde yer alır.

Seroza; damar ve sinirleri kapsayan rektumun en dış tabakasını oluşturur.

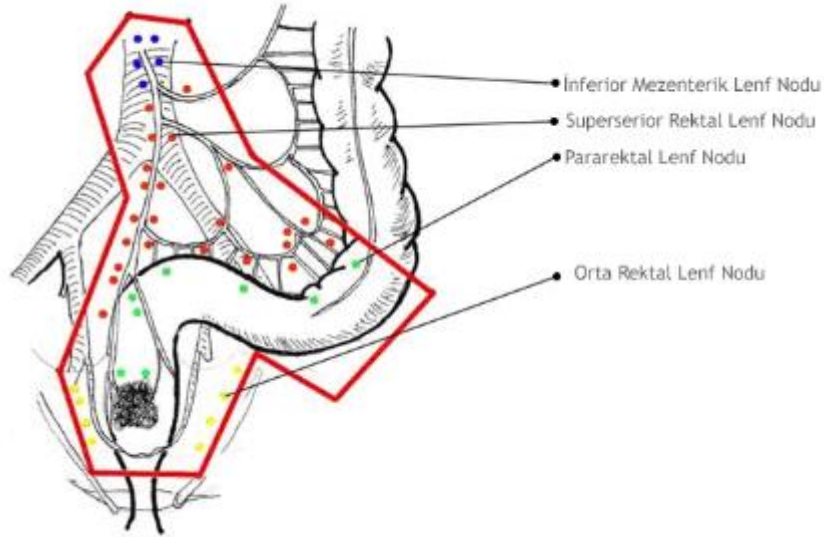
Rektum anal marjinden uzaklığına göre üç bölüme ayrılır. Üst ve orta bölümün anterior yüzleri ile üst rektumun laterali intraperitoneal olup diğer kısımları periton altındadır. Üst rektum 10-15 cm arası, orta rektum 5-10 cm arası, alt rektum ise 0-5 cm arasında bulunmaktadır (Şekil 2.1) [2].

Rektumun lenfatik drenajı arterlere eşlik eder. İlk olarak mezorektumdaki lenf nodlarına, daha sonra superior rektal lenf nodları, inferior mezenterik lenf nodları ve son olarak paraaortik lenf nodlarına olur. Ancak anatomik olarak üst ve alt rektumun lenfatik drenajı farklılık göstermektedir. Rektumun üst 2/3 bölümü superior rektal damarlar ile inferior mezenterik lenf nodlarına sonrasında paraaortik lenf nodlarına drene olur. Rektumun alt 1/3 bölümü ise yukarı doğru superior rektal damarlar ile

inferior mezenterik lenf nodlarına, yanlara doğru ise orta rektal damarlar ile internal iliak lenf nodlarına drene olur (Şekil 2.2).



Şekil 2.1 Rektum anatomisi ve bölümleri



Şekil 2.2 Rektum lenf nodları

## 2.2. Epidemiyoloji ve Etyoloji

Kolorektal kanser dünyada erkeklerde en sık teşhis edilen üçüncü, kadınlarda ise ikinci kanserdir. Kansere bağlı ölümlerde ikinci sırada yer almaktadır. Rektum tümörlerinin çoğunluğunu karsinomlar oluşturur nadir olarak karsinoid tümör, leiomyosarkom, lenfoma görülebilir. Adenokarsinomların yaklaşık %15 ila %20'si hücre dışı müsin salgılar; ancak prognostik bir önemi yoktur. Hücre içi müsin salgılayan taşlı yüzük hücreli tümörler adenokarsinomların %1 ila %2'sini oluşturur ve daha kötü prognoza sahiptir [10].

Kolorektal kanser insidansı dünya çapında farklılık göstermektedir. En yüksek insidans oranları Avustralya ve Yeni Zelanda, Kuzey Amerika ve Avrupa'da iken en düşük oranlar ise Afrika ve Güney – Orta Asya'da bulunmaktadır [11]. Bu coğrafi farklılık çevresel faktörlere, diyet alışkanlıklarına, düşük sosyoekonomik düzeye, genetik faktörlere ve tarama programların daha düşük oranda uygulanmasına bağlıdır [12, 13].

Kolorektal kanser insidansı 1976'da %60,5'tan 2005'te %46,4'e düşmüş, ölüm oranlarında ise 1990 ile 2007 verilerini karşılaştırdığımızda %35 azalma görülürken yeni verilerde ise %50'ye yakın azaldığı görülmüştür [14-16]. İnsidans ve ölümlerdeki bu azalmanın tarama programlarının yaygınlaşması ve etkin tedavi modalitelerinin kullanılmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Yaşa bağlı insidanlara baktığımızda ise 65 yaş altındaki kişilerde rektal kaser görülme olasılığı ve ölüm oranlarının arttığı görülmektedir. Altmış beş ile elli yaş arasındaki kişilerde yıllık %1 iken 50 yaş altında %2 oranında insidansta artış bildirilmiştir. Kanseri insidansındaki artışa benzer oranda ölüm oranlarında da artış görülmüştür [17]. Genç popülasyondaki bu artışın sebebi henüz bilinmemektedir.

Kolorektal kanser gelişme insidansını en çok arttıran risk faktörü genetik faktörlerdir. Ancak sporadik kanserler genetik faktörlere bağlı görülen Familial Adenomatöz Polipozis Koli (FAP) ve Hereditör Non-polipozis Kolorektal Kanseri (HNPCC) den daha sık görülmektedir [18]. Rektum kanseri etyolojisinde ailesel ve genetik faktörlerin dışında yaş, erkek cinsiyet, sigara, alkol, kırmızı et tüketimi, inflamatuvar bağırsak hastalığı öyküsü, obezite, diabetes mellitus da rol almaktadır. [17, 19-21]

### 2.3. Tümör yerleşimi ve yayılım

Rektum tümörleri tedavi ve prognozdeki farklılıklar nedeniyle, tümörün alt sınırının anal kenardan uzaklığına göre üç bölüme ayrılır. Rijid sigmoidoskopik değerlendirme de anal kenardan uzaklığına göre 10-15 cm arası üst 1/3, 5-10 cm arası orta 1/3, 0-5 cm arası ise alt 1/3 yerleşimli rektum tümörü olarak isimlendirilir [2].

Üst 1/3 rektum yerleşimli tümörler superior rektal arter etrafındaki lenfatikler ile inferior mezenterik arter etrafındaki lenfatiklere geçer. Anal kenara uzaklığı 7-8 cm daha yakın tümörler orta rektal arter, obturator fossa, hipogastrik ve common iliak arter boyunca mezorektum dışındaki lenfatiklere yayılır. Kısaca orta ve alt rektum yerleşimli tümörler için lenfatik yayılım yukarı ve lateral yerleşimli lenf nodlarına olurken üst rektum yerleşimli tümörlerde lenfatik yayılım sadece yukarı yerleşimli lenf nodlarına olur.

Rektum duvarı tabakalarının direkt invazyonu ile sirkumferansiyel rezeksiyon marjini aşarak komşu organ yayılımı veya periton boşluğuna yayılabilir.

Venöz yayılım yolu ile de uzak organ metastazı görülebilir. Üst rektum yerleşimli tümörler superior rektal ven ile inferior mezenterik vene ardından poratl sistem ile karaciğere; alt rektum yerleşimli tümörler ise internal iliyak ven ve inferior vena kava'ya drene olarak akciğer metastazı ortaya çıkabilir [22].

### 2.4. Evreleme

Uygun tedavi yönteminin belirlenmesinde en önemli aşamalardan biri klinik evrenin doğru bir şekilde belirlenmesidir. Klinik evreleme parmakla rektal muayene, rektoskopi / rektosigmoidoskopi ile biyopsi, transrektal ultrasonografi, pelvik MR, batın ve toraks BT gibi görüntüleme yöntemlerinden oluşur. Rektum kanserli hastalarda senkron olarak %5 oranında kolon kanseri görülebildiği için kolonoskopi ile tüm kolonun incelenmesi önerilmektedir. Lokal-bölgesel hastalık evresinin belirlenmesinde TRUS ve MR birbirini tamamlayan yöntemlerdir. TRUS özellikle distal ve orta yerleşimli tümörlerin değerlendirilmesinde etkilidir. TRUS ile tümörlerin invazyon derinliği, çevresel sirkumferansiyel sınırı, mezorektum içerisindeki metastatik lenf nodları belirlenebilir. Ayrıca bazı durumlarda MR da ayrımı net yapılamayan T2 ve T3 evre hastalığın değerlendirilmesinde de TRUS dan yararlanılmaktadır. Ancak çevresel sirkumferansiyel sınır konusunda anteriorda

yerleşmiş tümörlerde etkili iken ultrasonun görüş alanı yetersizliği nedeniyle posterior da yerleşimli tümörlerde yetersiz kalmaktadır. MR ise TRUS yapılamayan obstrüktif tümörlerde ve pelvik lenfatik alanı dahil edecek kadar geniş bir görüntüleme alanına sahip olduğu için proksimal tümörlerin ve metastatik lenf nodlarının tutulumunda daha ayrıntılı bilgi sağlamaktadır. Uzak metastazı değerlendirmek için toraks BT önerilmektedir. FDG/PET/BT'nin kullanımı rutin olarak önerilmemektedir [2].

Evrelemede AJCC TNM sistemi 8. version kullanılmaktadır [23] (Tablo 2.1).



**Tablo 2.1 Rektum Kanseri 2017 AJCC TNM Evreleme Sistemi**

<b>T evresi</b>	<b>Tanım</b>
Tx	Tümör değerlendirilemedi
T0	Tümör görülmedi
Tis	İntramukozal karsinom
T1	Submukoza invazyonu
T2	Muskularis propriye invazyonu
T3	Perikolorektal doku inazyonu
T4	
T4a	Viseral periton invazyonu
T4b	Komşu organ invazyonu
<b>N evresi</b>	
Nx	Lenf nodu değerlendirilemedi
N0	Lenf nodu metastazı yok
N1	
N1a	1 bölgesel lenf nodu tutulumu
N1b	2-3 bölgesel lenf nodu tutulumu
N1c	Peritonla çevrili olmayan perikolik, mezorektal dokuda tümör hücreleri
N2	
N2a	4-6 bölgesel lenf nodu tutulumu
N2b	>7 bölgesel lenf nodu tutulumu
<b>M evresi</b>	
M0	Metastaz yok
M1	
M1a	Peritoneal metastaz olmadan bir bölge veya organ tutulumu
M1b	Peritoneal metastaz olmadan iki bölge veya organ tutulumu
M1c	Peritoneal metastaz ve/veya diğer organ tutulumu

Rektum Kanseri 2017 AJCC TNM Evreleme Sistemi

EVRE	T	N	M
EVRE I	T1-2	N0	M0
EVRE IIA	T3	N0	M0
EVRE IIB	T4a	N0	M0
EVRE IIC	T4b	N0	M0
EVRE IIIA	T1-2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
EVRE IIIB	T3-4	N1/N1c	M0
	T2-3	N2a	M0
	T1-2	N2b	M0
EVRE IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-4a	N2b	M0
	T4b	N1-2	M0
EVRE IVA	Herhangibir T	Herhangibir N	M1a
EVRE IVB	Herhangibir T	Herhangibir N	M1b
EVRE IVC	Herhangibir T	Herhangibir N	M1c

## 2.5. Tedavi Yaklaşımı

Rektum kanserinin ana tedavi modalitesi cerrahi rezeksiyondur. Tedaviye karar verilirken hastanın evresi, tümör yerleşimi ve performans durumu göz önünde bulundurulmalıdır. Erken evre tümörü olan hastalarda tek başına cerrahi yeterli tedavi modalitesidir. Evre II-III rektum kanserli olgularda ise lokal nüks oranlarını azaltmak ve sağkalımı arttırmak amacıyla postoperatif radyokemoterapi uygulanmıştır ancak postoperatif radyokemoterapi ile kıyaslandığında lokal nüks ve yan etki oranlarının daha düşük olması nedeniyle neoadjuvan tedaviler standart hale gelmiştir [24].

Son yıllarda ise yapılan çalışmalarda uzak metastaz oranlarını azaltmak, patolojik yanıtı arttırmak amacıyla total neoadjuvan tedavinin önemi belirtilmiştir ve klinik uygulamaya girmeye başlamıştır.

Preoperatif RT'nin avantajları şu şekilde sıralanabilir:

- 1) Preoperatif radyoterapi ile tümör hacminin azaltılması rezeksiyonu kolaylaştırabilir ve sfinkter koruyucu olasılığı artabilir [25, 26].
- 2) Cerrahi öncesi daha iyi oksijenlenmiş dokuda RT'nin duyarlılığının artması sağlanabilir.
- 3) Postoperatif radyoterapide cerrahi sonrası oluşabilecek yapışıklıklardan dolayı pelvik bölgede toplanan ince bağırsakların radyasyondan hasar görmesine sebep olabilir [26, 27].
- 4) Preoperatif radyoterapide ışınlanmış bağırsak segmenti çıkarılacağı için sağlıklı kolon dokusu ile anastomoz gerçekleştirilmesi sağlanır.

Preoperatif RT'nin dezavantajı ise postoperatif RT gerektirmeyen erken evre tümörleri aşırı tedavi etme olasılığıdır [28].

Radyoterapi tedavi şeması ise 2 farklı şekilde uygulanmaktadır. Kısa fraksiyon tedavide 5X5 Gy doz şeması ile 25 Gy, uzun fraksiyon tedavide günlük 1.8 Gy fraksiyon dozu ile 50.4 Gy radyoterapi ile eş zamanlı kemoterapi uygulanmaktadır.

### **2.5.1. Postoperatif radyoterapi ± kemoterapi**

Rektum kanserinde yalnız cerrahi tedavi ile lokal kontrol oranlarını düşüktür. Bunun üzerine postoperatif radyoterapinin eklendiği çalışmalarda lokal kontrol oranları daha iyi bulunurken, sağ kalıma etkisi gösterilemedi. [29]. Sağ kalım katkısını gösterebilmek amacıyla postoperatif kemoradyoterapi çalışmaları gündeme geldi. Gastrointestinal Tümör Çalışma Grubu tarafından düzenlenen çalışmada cerrahi, postoperatif KT, postoperatif RT ve postoperatif kemoradyoterapi karşılaştırılmıştır. Postoperatif KRT kolunda hem lokal kontrol hem de genel sağ kalım katkısı gösterilince çalışma erken sonlandırılmıştır [30]. Postoperatif RT ile KRT'yi karşılaştıran bir diğer randomize kontrollü çalışmada; iki yüz dört rektum kanserli hasta değerlendirilmiştir ve lokal nüks oranları azalmış, genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım katkısı gösterilmiştir [31]. Bu çalışmalar ışığında 1990 yılında düzenlenen Ulusal Kanser Enstitüsü Konsensus Konferans'ında patolojik evre T3 ve/veya N1-2 hastalarda postoperatif adjuvan KRT standart tedavi haline gelmiştir [32].

Postoperatif T3N0 hastalık borderline grup olarak değerlendirilmiştir. Bu hasta grubunda yapılan çalışmalarda tüm hastalara verilen adjuvan tedavinin katkısı gösterilememiştir. Komplet total mezorektal eksizyon yapılan, iyi diferansiye veya orta derece diferansiye karsinom olan, mezorektuma 2 mm den daha az invaze, lenfatik ve venöz kan damarı invazyonu olmayan, en az 12 lenf nodu diseke edilen, radyal ve distal cerrahi sınırları yeterli olan ve üst rektum yerleşimli tümörlerde postoperatif dönemde takip edilebileceği belirtilmiştir [33, 34].

### **2.5.2. Preoperatif radyoterapi ± kemoterapi**

Radyoterapinin lokal kontrol üzerindeki etkisi görüldükten sonra preoperatif dönemde tümör regresyonunu sağlamak, yan etkileri azaltmak için preoperatif radyoterapi ± kemoterapi çalışmaları gündeme gelmiştir. Bu alanda yapılan en temel çalışma Alman Rektal Kanser Çalışma Grubu'nun klinik evre II-III rektal kanserli hastalarda preoperatif ve postoperatif kemoradyoterapiyi karşılaştıran prospektif randomize kontrollü çalışmasıdır [25]. Medyan 46 ay takip sonrası preoperatif tedavi grubunda lokal nüks oranı %6 iken postoperatif tedavi grubunda %13'tü ve yan etki oranları da belirgin olarak daha iyiydi (%27'e -%40). Ancak genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım iki grupta da benzerdi. Bu çalışmanın uzun dönem sonuçlarında lokal kontrol katkısı devam ederken genel sağ kalım, hastalıksız sağ kalım ve uzak

metastaz oranlarında fark görülmemiştir [35]. Preoperatif KRT ile postoperatif KRT'yi kıyaslayan NSABP R03 çalışmasında yeterli hasta sayısına ulaşılammış olsa da sonuçlar preoperatif kemoradyoterapiyi desteklemektedir [36].

FFCD 9203 ve EORTC 22921 grubunun çalışmalarında lokal ileri rektum kanseri hastalarında preoperatif RT'ye KT eklenmesinin katkısı araştırılmıştır [37, 38]. Uzun dönem RT'ye KT eklenmesi ile lokal nüksün azaldığı patolojik tam yanıtların arttığı görülmüştür. Bu çalışmalarda da genel sağ kalım katkısı gösterilememiştir. Tüm bu çalışmalar değerlendirildiğinde preoperatif kemoradyoterapi standart tedavi haline gelmiştir.

### **2.5.3. Preoperatif kısa süreli radyoterapi ± kemoterapi**

Kısa süreli preoperatif radyoterapi günlük 5 Gy dozunda olacak şekilde bir hafta içinde tamamlanır. RT sonrası bir hafta içinde hastalar cerrahi olur. Tedavinin bir hafta içinde tamamlanması hem süre açısından hem de ekonomik açıdan avantaj sağlar.

Preoperatif kısa süreli RT'nin cerrahiye üstünlüğünü gösteren en önemli çalışmalardan biri İsveç çalışmasıdır. Preoperatif RT ile yalnızca cerrahi koluna randomize edilen 1168 hastanın değerlendirildiği çalışmanın erken dönem sonuçlarında lokal nüks oranlarında azalma görülürken sağ kalımda artış saptanmıştır [39, 40]. 13 yıllık uzun dönem sonuçlarında ise lokal nüks preoperatif kolunda %9, cerrahi kolda %26 idi. Genel sağ kalım oranları preoperatif kolda istatistiksel olarak daha iyiydi. Ancak bu çalışma cerrahi teknikte total mezorektal eksizyon uygulanmaması, erken evre kaç hastanın dahil edildiği bilinmemesi ve geç dönem ince barsak toksisitesi nedeniyle eleştirilmektedir.

Cerrahi tekniklerinde gelişmeler ve total mezorektal ekzisyon yapılması ile lokal nüks oranlarının azaldığı gösterilmiştir. Bu da TME yapılan olgularda preoperatif RT'nin ek katkısının tekrar tartışılmasına yol açmıştır. Hollanda Kolorektal Kanser Grubu'nun çalışmasında preopreatif kısa süreli RT sonrası total mezorektal eksizyon yapılan grupla yalnızca total mezorektal cerrahi uygulanan grup karşılaştırıldığında preoperatif RT'nin lokal kontrol açısından üstünlüğü devam etmiştir. Ancak genel sağ kalım katkısı görülmemiştir [41]. Bir diğer çalışmada preoperatif kısa süreli RT sonrası TME ile TME sonrası çevresel rezeksiyon sınırı pozitif olgularda postoperatif uzun süreli KRT uygulaması karşılaştırılmıştır. Preoperatif RT kolunda lokal kontrol ve

hastaliksız sağ kalım oranları anlamlı olarak daha yüksek iken genel sağ kalım oranlarında iki grup arasında fark görülmemiştir [42]. Çalışmalarda kısa süreli RT ile uzun süreli KRT de karşılaştırılmıştır. Polonya çalışmasında klinik evre T3-T4 hastalarda uzun süreli preoperatif KRT (50.4 Gy, 5-FU-folinat) ile kısa süreli preoperatif RT sfinkter koruma fonksiyonları açısından karşılaştırılmıştır. Uzun süreli preoperatif RT nin sfinkter koruma, lokal kontrol, genel sağ kalım açısından üstünlüğü bulunmamıştır. Ancak kemoradyoterapi ile tedavi edilen kolda patolojik tam yanıt oranları kısa süreli RT'ye oranla daha iyiydi [43]. Benzer şekilde uzun süreli kemoradyoterapi ile preoperatif kısa süreli RT'yi karşılaştıran TROG çalışmasında klinik T3, N0-2 hastalar dahil edilmiştir. Bu çalışmada da genel sağ kalım, hastaliksız sağ kalım, lokal kontrol ve geç yan etkiler açısından her iki grup arasında farklılık görülmemiştir. Ancak patolojik yanıt oranları uzun süreli KRT kolunda daha iyiydi. Distal tümörleri içeren alt grup analizinde ise lokal nüks oranları kısa süreli RT kolunda daha fazla idi (%12'e, %3) [44]. Bu çalışmalarla preoperatif kısa süre RT'nin uzun süreli preoperatif KRT ile lokal nüks ve sağkalım açısından eşdeğer olduğu görülmüştür, ancak distal yerleşimli tümörde kanıtlar yeterli olmamıştır. Kısa süreli preoperatif RT de tümör regresyonu beklenmeden 3-7 gün içinde cerrahi uygulandığı için tümör yanıt oranları artmamaktadır. Bu nedenle distal yerleşimli tümörlerde yanıtı arttırmak için uzun süreli KRT veya TNT gibi yaklaşımlarla cerrahi ve RT arasındaki bekleme süresinin arttırılması önerilmektedir.

#### **2.5.4. Cerrahi zamanlaması**

Kısa süreli ve uzun süreli preoperatif RT sonrası cerrahinin zamanlaması da araştırma konusu olmuştur. Preoperatif kısa süreli RT sonrası erken dönemde (7-10 gün) veya geç dönemde (4-5 hafta) uygulanan cerrahinin genel sağ kalım ve lokal nüks üzerindeki etkisini araştıran randomize çalışmada; geç dönemde cerrahi uygulanan grupta tümör regresyon oranları daha iyi bulunurken lokal kontrol, genel sağ kalım ve sfinkter koruma oranlarında fark görülmemiştir [45].

Stockholm III çalışmasında ise kısa süreli RT den 1 hafta sonra, 4-8 hafta sonra ve uzun süreli RT'den 4-8 hafta sonra cerrahi uygulanan gruplar karşılaştırılmıştır. Üç grupta lokal nüks ve postoperatif komplikasyon oranlar benzerdi. Ancak kısa süreli RT grubu kendi içinde değerlendirildiğinde 4-8 hafta sonra cerrahi uygulanan grupta postoperatif komplikasyon riski istatistiksel olarak daha düşüktü (%41-%53,p=0.001)

[46]. Preoperatif RT'den 8 hafta ve daha uzun beklemenin etkisini araştıran metaanalizde; RT sonrası  $\geq 8$  hafta beklemenin operasyon süresini veya komplikasyon oranını artırmadan patolojik yanıt oranlarını iyileştirdiği görölmüştür [47].

Bu çalışmalarla kısa süreli preoperatif RT'den bir hafta içinde veya 4-8 hafta sonra, uzun süreli RT' den sonra ise 8 hafta sonra cerrahi uygulanabileceği belirtilmiştir.

### **2.5.5. Total neoadjuvan tedavi**

Preoperatif KRT'den 6-8 hafta sonra uygulanan TME ile lokal nüks oranları % 5'e kadar düşürölmesine rağmen uzak metastazlar bu hasta grubunda sorun olarak devam etmektedir [48]. Bu amaçla yüksek riskli hasta grubuna cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi uygulanmıştır ancak yapılan çalışmalarda hastaların %50'sinden fazlası bu tedaviyi tamamlayamamıştır. Bu nedenle son dönemde sistemik tedaviyi ve RT'yi cerrahi öncesi dönemde uygulayan total neoadjuvan tedaviler gündeme gelmiştir. TNT ile daha yüksek patolojik tam yanıt oranları, daha iyi kemoterapi uyumu ve sistemik nükslerin azaltılması hedeflenmiştir.

RAPIDO çalışmasında klinik evre T4a-T4b-N2, lateral lenf nodu tutulumu ve mezorektal fasya invazyonu olan yüksek riskli rektum kanseri tanılı hastalar değerlendirilmiştir. Kısa süreli preoperatif RT sonrası KT (6 Kür CAPOX veya 9 Kür FOLFOX4 ) ve cerrahi ile uzun süreli KRT sonrası cerrahi ve postoperatif KT ( 8 Kür CAPOX veya 12 kür FOLFOX4) kollarına randomize edilmiştir. Çalışmanın ilk sonuçlarında TNT kolunda 3 yılda hastalık ilişkili tedavi başarısızlığı, uzak metastaz daha düşük, hastaların KT uyumları daha yüksekti. Ayrıca TNT kolunda patolojik tam yanıt oranları standart kolun iki katıydı (%14-%28), yan etkilerde ise her iki kol arasında farklılık görölmedi. Ancak TNT kolunda neoadjuvan kemoterapi protokol dahilinde tüm hastalara uygulanırken standart KRT kolunda adjuvan kemoterapi merkezlerin kararına bırakılmıştır. Standart KRT kolunda hastaların %77'sine adjuvan kemoterapi başlanırken ancak %58'i kemoterapiyi tamamlayabilmiştir [48]. Geç sonuçlarında 5 yılda hastalığa bağlı tedavi başarısızlığı ve uzak metastaz TNT kolunda daha düşük olarak devam ederken lokal başarısızlık TNT kolunda standart tedavi koluna göre daha fazla bulunmuştur (%12-%8) [49]. TNT kolunda hastaların daha fazla 3 boyutlu konformal radyoterapi ile tedavi edildiği görölürken, büyük lateral lenf

nodu, tümör depozitleri, pozitif çevresel rezeksiyon sınırı, patolojik lenf nodu pozitifliği lokal başarısızlığı arttıran faktörler olarak bulunmuştur [49].

PRODIGE 23 çalışmasında klinik T3-T4 lokal ileri rektum kanseri tanılı hastalar neoadjuvan kemoterapi sonrasında KRT ile standart preoperatif KRT kollarına randomize edilmiştir. TNT kolunda 6 kür FOLFIRINOX sonrası KRT ve cerrahi uygulanmış adjuvan olarak 3 ay boyunca modifiye FOLFOX6 veya kapesitabin kemoterapisi devam etmiştir. Standart KRT kolunda ise cerrahi sonrası 6 ay modifiye FOLFOX6 veya kapesitabin kemoterapisi devam etmiştir. TNT grubunda 3 yıllık hastaliksız sağ kalım ve patolojik tam yanıt oranları istatistiksel olarak daha iyi bulunmuştur. Ancak iki kolda kemoterapi rejimleri ve kullanım süreleri açısından birbirinden farklılık vardır. TNT kolunda irinotekan içeren KT rejimi neoadjuvan 6 kür uygulanırken diğer kolda adjuvan olarak irinotekan içermeyen kemoterapi rejimi kullanılmıştır. TNT kolunda hastaların %92'si tüm FOLFIRINOX rejimlerini tamamlarken, standart preoperatif KRT kolunda hastaların sadece %69'u adjuvan tedavi alabilmiştir ve bunların da sadece %75'i 6 aylık tedaviyi tamamlamıştır [50]. Bu çalışmaların sonuçları lokal ileri hastalıkta patolojik tam yanıt oranlarını arttırmak, uzak metastaz olasılığını azaltmak amacıyla TNT'nin yüksek riskli olgularda uygulanabileceğini önermektedir [24].

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hasta karakteristikleri

Kliniğimize 2010-2020 yılları arasında lokal ileri rektum adenokarsinomu tanısıyla başvuran 170 hastaya preoperatif KRT/RT uygulandı. Bu hastalardan yoğunluk ayarlı radyoterapi ile tedavi edilen ve neoadjuvan KRT sonrası total mezorektal eksizyon uygulanan 115 hasta çalışmaya dahil edildi.

Median yaş 57 (28-85) ve %70.4'u erkekti. Hastalar tedavi öncesinde parmakla rektal muayene, rutin kan parametreleri, kolonoskopi bulguları, pelvik MR, Toraks BT ve/veya FDG/PET/BT görüntülemeleri ile değerlendirildi. Evrelemeye amaçlı tüm hastalardan pelvik MR istenirken 77 hastanın FDG/PET/BT'si de mevcuttu. Klinik evre 6 hasta T2, 91 hasta T3, 18 hasta T4, 24 hasta N0, 91 hasta klinik N+ idi. Lenf nodu tutulumu olan hastaların 41'inde lateral pelvik lenf nodu tutulumu mevcuttu. Hasta, tümör ve tedavi özellikleri Tablo 3.1 de verilmiştir.

**Tablo 3.1 Hasta karakteristikleri**

Özellikler	n	%	Özellikler	n	%
<b>Yaş</b>			<b>Tümör Çap</b>		
≤ 60	71	61.7	<5 cm	28	24.3
>60	44	38.3	≥5 cm	87	75.7
<b>Cinsiyet</b>			<b>Tümör Grade</b>		
Kadın	34	29.6	Grade 1	64	55.7
Erkek	81	70.4	Grade 2-3	51	44.3
<b>kT evresi</b>			<b>Lenf-Nodu Yerleşimi</b>		
T2	6	5.2	Mezorektal	50	43.1
T3	91	79.1	Lateral pelvik	41	35.3
T4	18	15.6			
<b>kN evresi</b>			<b>RT doz</b>		
N0	24	20.8	50.4 Gy	109	94.7
N+	91	79.1	54 Gy	6	5.3
<b>Tümör Yerleşim</b>			<b>Eş Zamanlı KT</b>		
Üst rektum	26	22.6	Kapasitabin	95	82.6
Orta rektum	35	30.4	5-FU	20	17.3
Alt rektum	54	46.9			

### 3.2. Tedavi

Tedavi kararı verilen hastalardan, ince bağırsak ve mesane toksisitesini azaltmak amacıyla BT simülasyon çekiminden yarım saat öncesinde 500-750 ml su içmeleri istendi. Mesane doluluğu USG ile ölçüldü 150-200 cc olduğunda BT çekimine geçildi. Anatomik uygunluklarına göre supin veya pron pozisyonda diz altı kama ve ayak altı stoper kullanılarak immobilizasyon sağlandı. GE marka Lightspeed 16 model (General Electric Healthcare Corporation, Waukesha, WI, USA) BT simülatör ile ksifoid düzeyinden femur başlarının 2 cm altında kadar 3 mm kesit aralığı ile tarandı. Çekilen BT görüntüleri Eclipse v.15.6.3 (Varian Medical Systems) tedavi planlama sistemine (TPS) yollandı. Risk altındaki organlar (mesane, ince bağırsak, bilateral femur başları, bilateral böbrekler, medulla spinalis) RTOG (Radyasyon Tedavisi Onkoloji Grubu) kılavuzuna göre konturlandı. Hedef hacimler GTV tümör ve tutulu lenf nodları, FDG-FDG/PET/BT ve/veya pelvik MR ile füzyon yapılarak belirlendi. GTV'ye proksimal ve distalde 2 cm emniyet sınırı verilerek mezorektum ve presakral alan dahil edilerek "CTV-YR (yüksek risk)" oluşturuldu. Tümör evresi ve yerleşim yerine göre CTV-YR'e elektif lenfatik alanlar (internal iliak, eksternal iliak, obturator lenfatik alan) dahil edilerek "CTV-SR (standart risk)" oluşturuldu. CTV'lere 0,7 cm emniyet sınırı ile PTV'ler oluşturuldu. PTV-SR'e 25 fraksiyonda 45 Gy, PTV-YR ise 3-5 fraksiyon ek doz ile toplamda 50,4-54 Gy tanımlandı. Eclipse v.15.6.3 TPS'te VMAT veya Dinamik IMRT yöntemleri kullanılarak hastaların tedavi planları oluşturuldu. Hedef hacimlerin ve kritik organların aldıkları dozlar, ICRU 83'e göre değerlendirildi. Onaylanan tedavi planlarının kalite kontrolü yapıldı ve 6 MV foton enerjisinde Varian marka iX (Rapid Arc) model lineer hızlandırıcı ile hasta tedavileri gerçekleştirildi. Her hastanın tedavi öncesinde USG ile mesane volumu uygunluğuna bakıldı sonrasında CBCT çekilerek tedaviye alındı. Tedavi başlangıcında ilk 3 gün CBCT çekildikten sonra tedavi boyunca haftalık CBCT, günlük mesane ölçümü ve kV görüntüleme ile tedaviye devam edildi. Eş zamanlı KT ajanı olarak kapasitabin (1650 mg/m<sup>2</sup>/gün, haftada 5 gün) veya 5-FU (225 mg/m<sup>2</sup> infüzyon) uygulandı.

### 3.3. Takip

Hastalar preoperatif KRT sırasında haftalık olarak fizik muayene, kan parametreleri ile kontrol edildi. KRT sonrası tümör yanıtı parmakla rektal muayene ve tedaviden 6 hafta sonra çekilen kontrastlı pelvik MR ile değerlendirildi. Operasyon sonrası ilk 2 yıl 3-6 ayda bir, 5 yıla kadar 6 ayda bir, daha sonra yıllık fizik muayene, CEA kontrolü ve 5 yıla kadar yıllık pelvik BT veya MRI, toraks BT ve uygun hastalarda koloskopi ile hastaların takibi yapıldı.

### 3.4. İstatiksel analizler

Hastaların cinsiyet, tanı yaşı, tümör histolojik derecesi tümörün kolonoskopideki yerleşimi, klinik T,N,M evreleri, lenf nodlarının FDG/PET/BT ve MR'daki tutulum bölgeleri, kolonoskopi ve MR daki tümör çapı, radyoterapi dozu, kemoterapi rejimi, radyoterapi ve cerrahi arasındaki süre, Mandard regresyon derecesine göre belirlenen patolojik yanıt derecesi, pT,N,M evresi, rezeksiyon derecesi, radial sirkumferansiyel rezeksiyon sınırı, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, lokal-bölgesel nüks, metastaz ve sağ kalım bilgileri IBM SPSS Statistics Version 20 paket programı kullanılarak retrospektif olarak değerlendirildi. Sürekli değişkenli parametreler istatiksel metodlara göre kategorik değişkenlere dönüştürülerek analize dahil edildi. Yaş  $\leq 60$  ve  $> 60$ , tümör çapı  $< 5$  cm ve  $\geq 5$  cm, tümörün anal girime uzaklığına göre 10-15 cm arası üst, 5-10 cm arası orta, 0-5 cm arası ise alt rektum tümörü, radial sirkumferansiyel cerrahi sınır  $< 1$  mm ve  $\geq 1$  mm, RT ile cerrahi arasındaki süre  $< 8$  hafta ve  $\geq 8$  hafta olarak gruplandırıldı. Klinik ve patolojik evreleme 8. AJCC evreleme sistemine göre belirlendi. Takip süresi, tanı tarihinden son kontrol tarihine; lokal kontrol, tanı tarihinden lokal nükse veya son kontrol tarihine; uzak metastazsız sağ kalım, tanı tarihinden metastaz veya son kontrol tarihine; hastalıksız sağ kalım, tanı tarihinden lokal nüks, metastaz veya son kontrol tarihine; genel sağ kalım ise tanı tarihinden ölüm veya son kontrol tarihine kadar geçen süre olarak hesaplandı.

Hasta özelliklerini belirlemek için tanımlayıcı istatiksel yöntemler, demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılmasında tek değişkenli analizler ve sağ kalım için Kaplan-Meier yöntemi, çok değişkenli analizler için Cox-regresyon analizi kullanılmıştır. İstatiksel anlamlılık için p değeri  $\leq 0,05$  kabul edilmiştir. Tek değişkenli ve çok değişkenli istatiksel analizdeki anlamlı prognostik değişkenler ile lokal kontrol,

hastaliksız sağkalım ve genel sağkalımı öngören risk skortama modeli oluşturulmuştur. İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Değerlendirme Kurulu'ndan onay alınmıştır (E-83045809-064.01.01-626378).



## 4. BULGULAR

Medyan takip süresi 70 aydır (6-156 ay). Cerrahi olarak 81 hastaya low anterior rezeksiyon, 34 hastaya abdominoperineal rezeksiyon uygulanmıştır. KRT sonrası 21 hastada (%18.2) patolojik tam yanıt elde edilmiştir. İki - beş yıllık lokal kontrol (LK), hastaliksız sağkalım (HSK) ve genel sağkalım (GSK) oranları sırasıyla %90.2-%81.6, %85.7-%72.2 ve %94.7-%70.2'dir.

Tek değişkenli analizde; kötü patolojik yanıt (Mandard 3-5), LVI ve PNİ'ni olan, postoperatif KT uygulanan hastalarda lokal kontrol; kötü patolojik yanıt (Mandard 3-5), radial sirküferansiyel cerrahi sınır uzunluğu <1 mm, LVI ve PNİ olan, pN1-2 evre, postoperatif KT uygulanan hastalarda HSK; >60 yaş,  $\geq 5$  cm tümör çapı, alt rektum yerleşimli tümör, kötü patolojik yanıt (Mandard 3-5), LVI ve PNİ olan, pN1-2 evre hastalarda ise GSK daha kötü olarak bulunmuştur ( $p \leq 0.05$ ), (Tablo 4.1).

Çok değişkenli analizde ise tedaviye iyi patolojik yanıt veren hastalarda LK daha iyi bulunurken; perinöral invazyon (PNİ) olan hastalarda HSK; >60 yaş,  $\geq 5$  cm tümör çapı, patolojik N1-2 hastalık ve PNİ olan hastalarda ise GSK'ın anlamlı olarak daha kötü olduğu bulunmuştur ( $p \leq 0.05$ ), (Table 4.2).

**Tablo 4.1 Lokal kontrol, hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım için tek değişkenli analiz sonuçları**

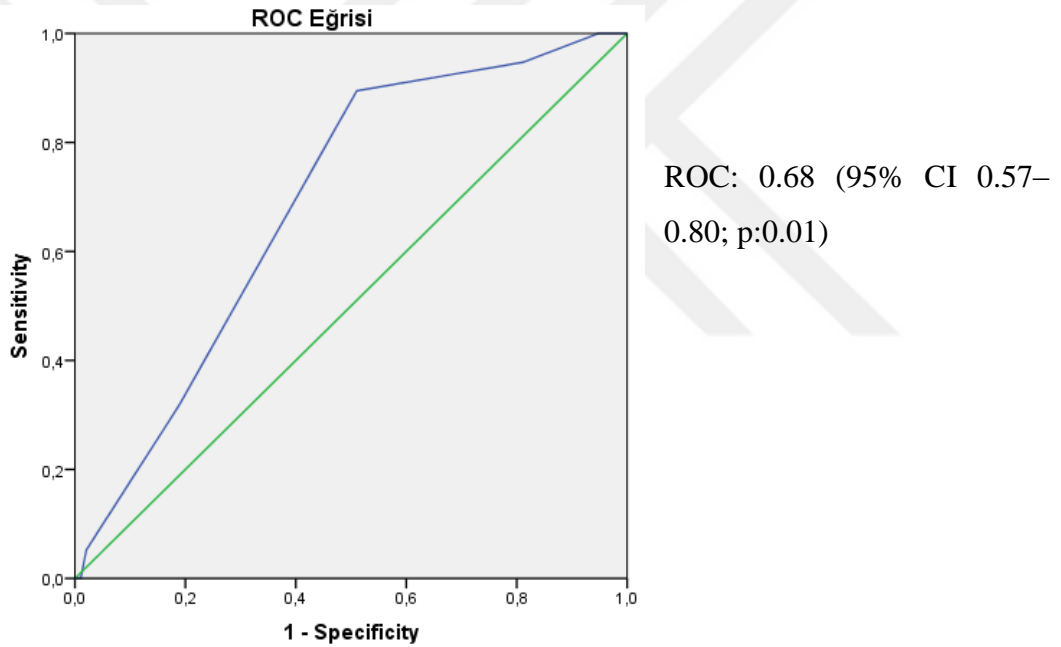
Değişkenler	Lokal Kontrol			Hastaliksız Sağkalım		Genel Sağkalım	
	n	2-5 Yıllık LK oranı %	p	2-5 Yıllık HSK oranı %	p	2-5 Yıllık GSK oranı %	p
<b>Yaş</b>			0.4		0.9		<b>0.05</b>
≤ 60	71	90-84.4		84.2-73.7		97.2-78.6	
>60	44	90.6-77.7		88.2-70.2		90.9-57.8	
<b>Cinsiyet</b>			0.9		0.2		0.2
Kadın	34	91.1-80.4		91.1-80.4		96.6-74.4	
Erkek	81	89.9-82		83.3-68.6		93.8-68.4	
<b>kT Evresi</b>			0.9		0.3		0.2
<b>T2</b>	6	83.3-83.3		66.7-44.4		100-100	
<b>T3</b>	91	90-82		85.5-72.4		96.7-68.5	
<b>T4</b>	18	93.3-79.4		93.3-65		83-70.2	
<b>kN evresi</b>			0.9		0.2		0.6
N0	24	95.8-83.1		78.9-64.5		95.7-63.9	
N+	91	92.1-81.2		87.5-74.2		94.5-74.7	
<b>Tümör Yerleşim</b>			0.5		0.4		<b>0.03</b>
Üst rektum	26	84.1-79.7		84.1-79.9		95.3-83.7	
Orta rektum	35	97.1-86.5		91.3-74.4		97.1-77.9	
Alt rektum	54	90.5-78.9		82.8-67		94.3-57.8	
<b>Tümör Çap</b>			0.7		0.5		<b>0.03</b>
<5 cm	28	92.7-82.9		85.3-66.3		96.2-72.6	
≥5 cm	87	89.3-81.2		85.8-73.8		94.2-72.4	
<b>Lenf-nodu Yerleşimi</b>			0.4		0.5		0.9
Mezorektal	50	100-83.3		89.5-75.3		96-71.2	
Lateral pelvik	41	90.1-77		85.1-72.6		92.7-73.2	
<b>Patolojik Yanıt</b>			<b>0.01</b>		<b>0.01</b>		<b>0.006</b>
İyi (Mandard 1-2 )	40	95-95		92.4-85.3		91.9-63.7	
Kötü(Mandard 3-5)	75	87.5-74.1		82-64.7		100-83	
<b>Radial Sirkumferansiyel Cerrahi Sınır</b>			0.1		<b>0.01</b>		0.1
<1 mm	19	91,3-83.4		90.4-76.8		96.9-74.4	
≥1 mm	96	83.6-72.0		60.4-48.3		83.9-50.3	
<b>Lenfovasküler İnvazyon</b>			<b>0.02</b>		<b>0.01</b>		<b>0.006</b>
Var	59	85.7-72		78.6-60		89.7-61.1	
Yok	56	94.6-90.8		92.8-84.2		100-79.7	
<b>Perinöral İnvazyon</b>			<b>0.006</b>		<b>0.001</b>		<b>0.001</b>
Var	44	80.9-67.3		73.8-53.1		88.4-53.3	
Yok	71	95.7-89.4		92.8-83		98.6-79.7	

<b>pTevre</b>			0.07		0.08		0.09
T0	22	100-100		100-100		100-100	
T1	7	95.5-95.5		90.9-90.9		100-85.9	
T2	26	96.2-96.2		92.3-81.1		95.7-71.7	
T3	52	86.2-72.8		80.3-61.1		92.2-64	
T4	8	87.5-55		87.5-55		75-57.5	
<b>pNevre</b>			0.06		<b>0.02</b>		<b>0.004</b>
N0	86	92.8-85.7		89.1-77.9		95.3-73.9	
N1-2	29	82.8-69.5		75.9-55.3		92.9-58.4	
<b>Postoperatif KT</b>			<b>0.01</b>		<b>0.006</b>		0.1
KT uygulanan	66	87.6-73.2		84.5-61.8		93.8-68.6	
KT uygulanmayan	49	93.7-93.7		87.3-87.3		95.9-72.5	

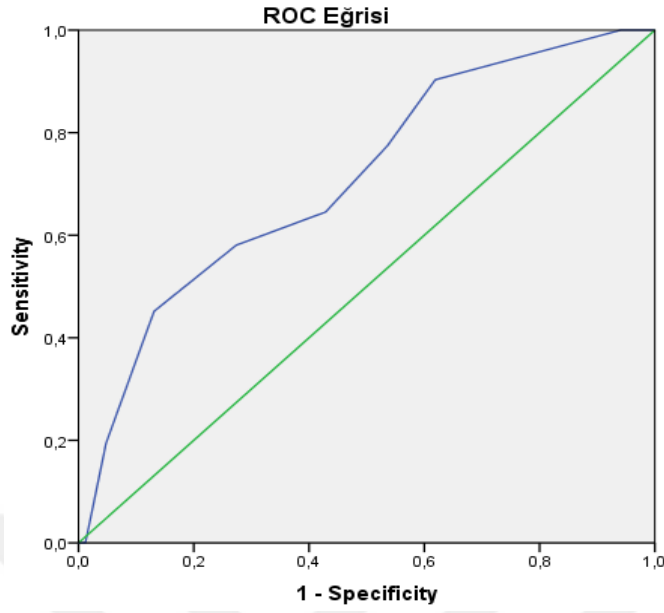
**Tablo 4.2 Lokal kontrol, Hastaliksız sağkalım ve Genel sağkalım için çok değişkenli analiz sonuçları**

Değişkenler	RR	%95 CI	P
<b>Lokal Kontrol</b>			
<b>Patolojik Yanıt</b>			
İyi (Mandard 1-2 )	Referans	1.19-22.47	0.028
Kötü(Mandard 3-4-5)	5.18		
<b>Hastaliksız Sağkalım</b>			
<b>Perinöral İnvazyon</b>			
Yok	Referans	1.36-6.29	0.006
Var	2.93		
<b>Genel Sağkalım</b>			
<b>Yaş</b>			
≤ 60	Referans		0.03
>60	2.08	1.07-4.04	
<b>Tümör Çap</b>			
<5 cm	Referans		0.01
≥5 cm	2.46	1.20-5.04	
<b>Perinöral İnvazyon</b>			
Yok	Referans		0.009
Var	2.55	1.26-5.16	
<b>pNevre</b>			
N0	Referans		0.03
N1	1.50	0.70-3.22	
N2	4.55	1.44-14.36	

Prognostik faktörler ile lokal kontrol ve sağkalımları öngören skorlama modeli oluşturmak amacıyla tek değişkenli analizde anlamlı olan prognostik faktörlere 1 puan, çok değişkenli analizde anlamlı olan prognostik faktörlere ise 2 puan katsayısı verilerek toplam puan hesaplanmıştır. Toplam puanlara göre tahmin edilen risk skorları sürekli bir değişken olduğundan, tertile göre üç risk grubu oluşturulmuştur. Skorlama sisteminde düşük puan iyi prognozu gösterirken yüksek puan kötü prognozlu grubu belirtmektedir. Oluşturulan skorlama modelinin tahmin gücü ROC eğrisi kullanılarak değerlendirilmiştir [Eğri altındaki alan LK: 0.68 (95% CI 0.57–0.80; p:0.01), HSK: 0.71 (95% CI 0.60–0.81; p:0.001), GSK: 0.68 (95% CI 0.57–0.79; p:0.001) (Şekil 4.1, Şekil 4.2, Şekil 4.3)].

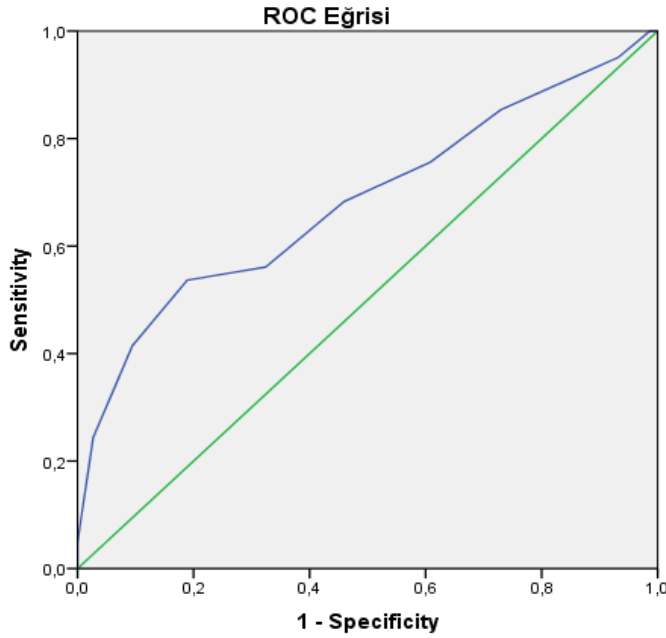


**Şekil 4.1** Lokal kontrol için oluşturulan skorlamann ROC eğrisi



ROC: 0.71 (95% CI 0.60–0.81; p:0.001)

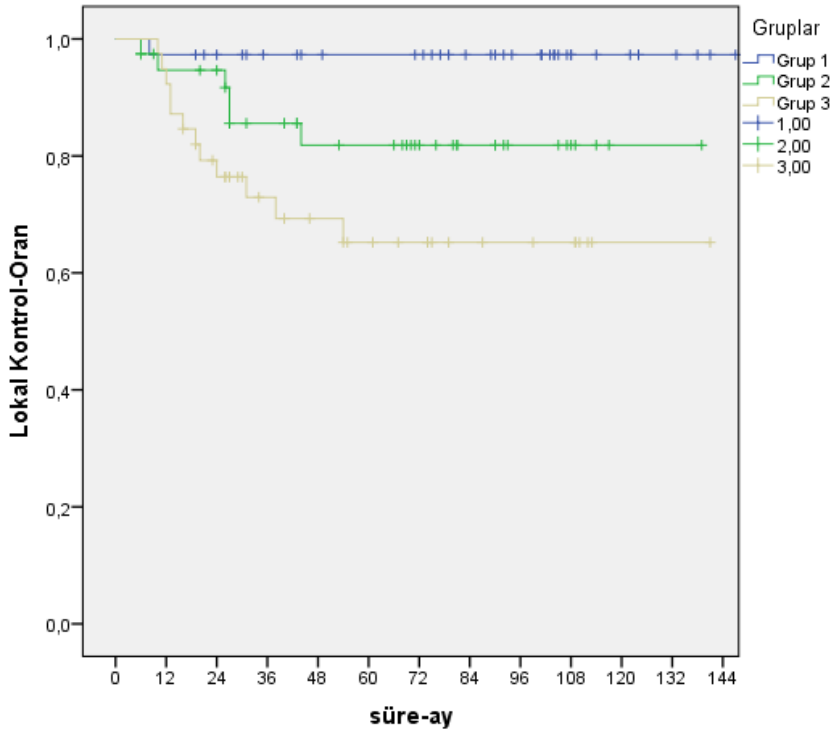
Şekil 4.2 Hastalısız sağkalm için oluşturulan skorlamann ROC eğrisi



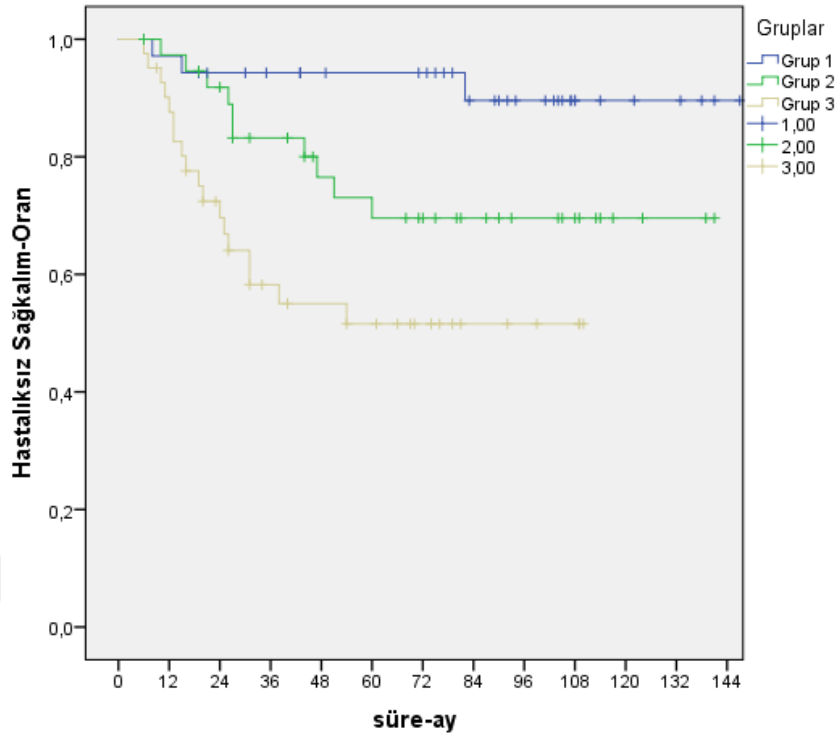
ROC:0.68 (95% CI 0.57–0.79; p:0.001)

Şekil 4.3 Genel sağkalm için oluşturulan skorlamann ROC eğrisi

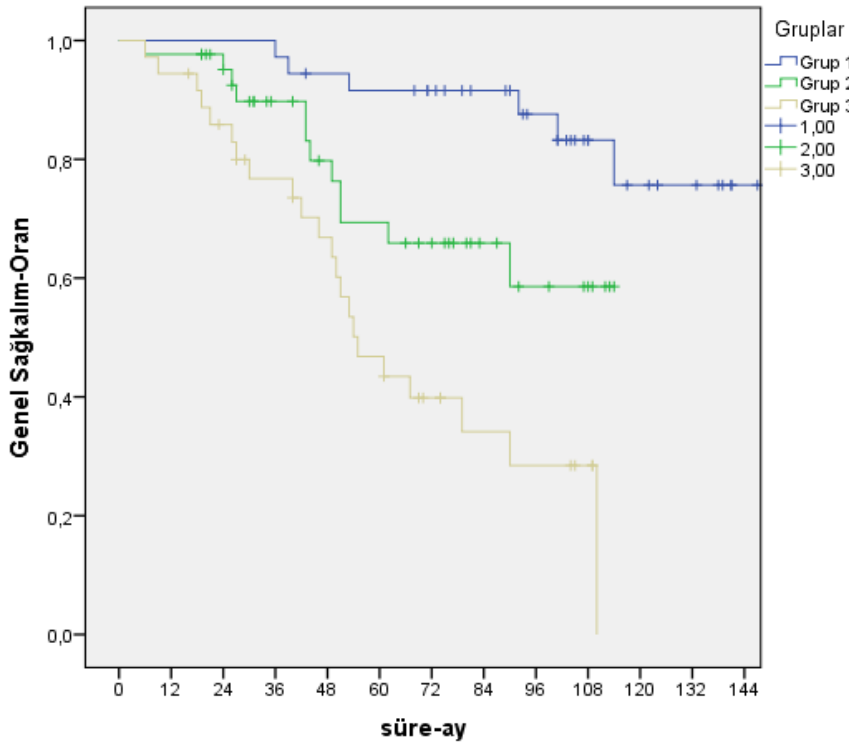
Risk skorlama modelinin LK ve SK'ları öngörme yeteğini değerlendirmek amacıyla hastalar tertile göre gruplandırılmıştır. LK için grup1 (0-2 puan), grup2 (2-4 puan), grup3 (4-6 puan); HSK için grup1 (0-2 puan), grup2 (2-4 puan), grup3 (4-7 puan); GSK için grup1 (0-3 puan), grup2 (3-6 puan), grup3 (6-10 puan) şeklindedir. Gruplar arasındaki sağkalım farklılığı Kaplan Meier ve log rank testi ile hem istatistiksel hem de grafiksel olarak gösterilmiştir. Medyan LK Grup 1'de 143.6 ay, Grup 2'de 97.2 ay, Grup 3'te 93.6 ay (p:0.001); medyan HSK Grup 1'de 136.1 ay, Grup 2'de 108.5 ay, Grup 3'te 67.2 ay (p:0.001); medyan GSK Grup 1'de 138.3 ay, Grup 2'de 87.2 ay, Grup 3'te 64.6 ay (p:<0.001) olarak bulunmuştur. (Şekil 4.4, Şekil 4.5, Şekil 4.6)



Şekil 4.4 Gruplara göre oluşturulan lokal kontrol eğrileri



Şekil 4.5 Gruplara göre oluşturulan hastaliksız sağkalım eğrileri



Şekil 4.6 Gruplara göre oluşturulan genel sağkalım eğrileri

## 5. TARTIŞMA

Günümüzde rektum kanserli hastalar için kabul gören en önemli prognostik faktör TNM evreleme sistemidir. TNM evreleme sistemi 3 anatomik özelliğe dayanmaktadır: tümörün rektum duvarına invazyon derinliği, lokal-bölgesel lenf nodu metastazı ve uzak metastaz. Yaş, cinsiyet gibi demografik faktörler, hastanın performans durumu, tümör boyutu, lenf nodu yerleşimi gibi klinik faktörler ve LVI, PNI, mikrosatellit instabilite gibi tümöre özgü patolojik faktörler prognozu etkilemelerine rağmen TNM evreleme sisteminde yer almamaktadır. Fakat, günümüzde standart olarak uygulanan neoadjuvan tedavi sonrası postoperatif evreleme ile tedavi öncesi klinik evreleme arasında sıklıkla farklılıklar görülmektedir ve neoadjuvan tedavi sonuçlarının önceden tahmin edilmesi güçtür. Neoadjuvan tedavi sonrası tümör regresyon derecesinin önemli olmasına rağmen pTNM evrelemede değerlendirmeye alınmamaktadır. Çalışmamızda lokal ileri rektum kanserli hastalarda prognozu daha iyi belirleyebilmek amacıyla klinik ve patolojik faktörleri içeren LK, HSK ve GSK'ı öngören prognostik risk skorlama modellenmesi oluşturulmuştur.

Rektum kanserinde prognozu öngörmek veya adjuvan tedavi konusunda karar vermek için farklı risk skorlama veya nomogram sistemleri oluşturulmuştur. Rektum kanserli hastalarda prognozu öngörmek amacıyla oluşturulan skorlama sistemlerinden biri neoadjuvan rektal skordur. NAR skoru, TNM evreleme sistemindeki klinik T evresi, pT ve pN evresi kullanılarak hesaplanır. Baek ve arkadaşlarının çalışmasında NAR skorlama sistemi, tümör regresyon derecesi ve patolojik TNM evrelemesi ile karşılaştırılmıştır ve sağkalıma etki eden en önemli faktörün pTNM evresi olduğu gösterilmiştir [7]. TNM evreleme sistemini kullanılarak NAR skorunun hesaplanması pratik ve kolay yöntemdir ancak bu skorlama sistemi ile klinik ve patolojik önemi olan birçok prognostik faktör göz önünde bulundurulmamaktadır.

Preoperatif KRT'e karşı preoperatif RT veya postoperatif KRT/KT'yi karşılaştıran 5 büyük randomize çalışmadaki 2795 hastanın verileri kullanılarak lokal nüks, uzak metastaz ve genel sağkalımı öngören nomogram oluşturulmuştur. Prognostik faktörler olarak patolojik ve klinik TNM evrelemesinin dışında cinsiyet,

yaş, tümörün yerleşim yeri, radyoterapi dozu, eşzamanlı ve adjuvan kemoterapi ve cerrahi prosedür analizde kullanılmıştır. Patolojik evrenin sağkalım sonuçlarının doğru tahmin edilmesi için en önemli faktör olduğu belirlenmiştir. Çok değişkenli analizde low anterior rezeksiyon yapılan, pT0, pN0 olan ve adjuvan KT uygulanan hastalarda lokal kontrol, uzak metastaz ve genel sağkalım daha iyi olarak bulunmuştur [8]. Weiser ve arkadaşlarının çalışmasında da neoadjuvan tedavi alan hastalarda postoperatif patolojik evrelemenin, tedaviye yanıtı değerlendirmek ve uygun tedaviyi tercih etmek için prognostik açıdan klinik evrelemeden daha önemli olduğu bulunmuştur [51]. Bizim çalışmamızda ise klinik T ve N evresi tek değişkenli ve çok değişkenli analizde LK, HSK, GSK için prognostik faktör olarak bulunmazken, çok değişkenli analizde patolojik N evresi HSK ve GSK'ı etkileyen ortak prognostik faktör olarak bulunmuş ve pN0 hastalarda genel sağkalımın daha iyi olduğu görülmüştür (p:0.03).

Neoadjuvan tedaviye tümörün yanıt derecesi, özellikle lokal nüks riskinin belirleyicilerinden biridir. Lokal ileri rektum kanserli hastalarda nKRT'ye tümör patolojik yanıtını sınıflandırmak için farklı tümör regresyon derecelendirme sistemleri oluşturulmuştur. Mandard ve ark. tarafından özafagus kanserli hastalarda kemoradyoterapiye tümör yanıtını değerlendirmek için, rezidüel tümör hücrelerinin inflamatuvar fibrozise karşı niceliksel değerlendirmesi ile beş kategorili bir tümör regresyon sistemi geliştirilmiştir [52]. Oluşturulan Mandard sisteminin sonraki çalışmalarda lokal ileri rektal kanserli hastalarda nKRT'ye tümör yanıtını değerlendirmede ve prognozu öngörmede etkili bir sınıflandırma sistemi olduğu gösterilmiştir [53]. Neoadjuvan tedaviye patolojik tam yanıt veren hastaların değerlendirildiği metaanalizde; patolojik tam yanıtı hastalarda medyan 46.4 aylık takipte lokal nüks oranlarının düşük olduğu (%1.6), 5 yıllık HSK ve GSK'ların ise %85 ve %90 oranında olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda tümörün neoadjuvan tedaviye yanıt derecesi mandard sistemine göre sınıflandırılmıştır. Mandard grade 3-5 hasta grubunda lokal kontrolün istatistiksel anlamlı daha düşük olduğu görülmüştür. Neoadjuvan tedavi sonrası patolojik tam yanıtı (pT0N0) hasta sayımızın azlığı nedeniyle patolojik tam yanıt tedavi sonucunu etkileyen prognostik faktör olarak bulunamamıştır.

Lin'in evre II-III rektum kanserli hastalar ile oluşturduğu nomogramda ırk, cinsiyet, yaş, medeni durum, T evresi, tümör derecesi, tümör boyutu, pozitif lenf nodu tutulum oranı, CEA düzeyi ve postoperatif kemoterapi genel sağkalımı etkileyen faktörler olarak bulunmuştur. Tümör boyutunun >7cm olmasının neoadjuvan KRT ile

tedavi edilen hastalarda bağımsız prognostik faktör olduğu ilk kez bu çalışmada belirtilmiştir [53]. Uluslararası kılavuzlarda tümör boyutu için belirlenmiş net bir değer yoktur. Literatürde birkaç çalışmada 4 cm'lik tümör boyutunun prognostik değere sahip olduğunu öne sürülmüştür [54-56]. Bizim çalışmamızda ise çok değişkenli analizde tümör çapının  $\geq 5$  cm olmasının genel sağkalımı anlamlı ölçüde azalttığı görülmüştür. Ayrıca literatürde tümör hacminin de prognostik önemi araştırılmıştır ve bazı çalışmalarda tümör boyutundan daha önemli olduğu belirtilmiştir [57, 58]. Yeo ve arkadaşları ise neoadjuvan tedavi sonrası tümör hacmindeki azalmanın prognostik faktör olduğunu göstermiştir [59].

Kolorektal kanserde bir diğer prognostik faktör ise perinöral invazyondur. PNİ sinirlerin tümör hücreleri tarafından invazyonunu ifade eder. Tümör hücreleri, sinirlerin her 3 tabakası (endonöryum, perinöryum ve epinöryum) içinde, çevresinde veya herhangi bir tabakasından büyüyebilir. Bu nedenle literatürde farklı tanımları bulunmaktadır. En sık kullanılan tanımlama sinir çevresinin %33'ünden fazlasının tümör hücreleri ile çevrelenmesidir [60]. Literatürde bildirilen perinöral invazyon insidansı %9 ila %30 arasında değişmektedir. İleri evre hastalıkta görülme sıklığı artmaktadır. Evre I-II hastalıkta yaklaşık %10 oranında görülürken, evre III hastalıkta %30, evre IV hastalıkta %40 olarak bildirmiştir [60]. Bizim çalışmamızda PNİ oranı %38,3'dür. Kolorektal kanserli 22.900 hastanın değerlendirildiği metaanalizde PNİ'nun, tümörün invazyon derinliğinin, tümör derecesinin, lenf nodu metastazının ve ektramural invazyonun prognostik faktörler olduğu gösterilmiştir. Ayrıca PNİ olan hastalarda GSK ve HSK'nın istatistiksel anlamlı daha düşük olduğu bulunmuştur [61]. Bizim çalışmamızda benzer şekilde çok değişkenli analizde PNİ olan hastalarda hem HSK hem de GSK daha düşük olarak bulunmuştur.

Weiser ve arkadaşları neoadjuvan KRT ile tedavi edilmiş patolojik tam yanıtı olmayan hastalarda nüksüz ve genel sağkalımı öngörmek amacıyla klinik risk hesaplama modeli oluşturmuştur. Klinik risk hesaplama modeline patolojik tam yanıtı olmayan hasta grubunda TNM evreleme sistemi ve NAR skorunun yanı sıra nüksüz sağkalım için pozitif lenf nodu sayısını, anal vergeye uzaklığı, VI ve PNİ'ü, genel sağkalım için yaşı da göz önünde bulundurarak değerlendirmişlerdir. Anal vergeye <5cm uzaklıkta, patolojik ileri T evresi, pozitif lenf nodu sayısı >1, VI ve PNİ olan hastalarda hem nüksüz ve genel sağkalım oranları daha düşük bulunmuştur. Ayrıca ileri yaş sağkalımı negatif yönde etkilemiştir [51]. Kendi skorlama sistemlerini NAR

skoru ve TNM evreleme sistemi ile karşılaştırmışlardır. Nüks olasılığını ve sağkalımı TNM evreleme sisteminden ve NAR skorundan daha iyi tahmin etmişlerdir [51]. Bizim oluşturduğumuz risk skor modelinde >60 yaş, alt rektum tümörlü, patolojik lenf nodu tutulumu ve PNİ olan hastalarda genel sağkalımın anlamlı daha kötü olduğu bulunmuştur.

Sonuçta; TNM evreleme sistemi dışında hastaya ve tümöre özgü klinik ve patolojik faktörler modele eklendiğinde daha doğru tedavi sonucuna yönelik tahminler elde edilebilmektedir. Skorlama sistemimize göre genel sağkalım açısından yüksek riskli gruptaki 36 hastayı incelediğimizde neoadjuvan tedavi sonrası hastaların % 63'ünde pN1-2 evre hastalık, % 88'inde PNİ, % 86'sında  $\geq 5$  cm tümör çapı mevcuttu ve % 72'sinde başlangıçta radyolojik multiple lenf nodu tutulumu olduğu görüldü. Yüksek riskli gruptaki bu hastaların medyan sağkalımı düşük ve orta riskli gruptaki hastalardan belirgin olarak daha azdı (medyan GSK: 64.6 ay,  $p < 0.001$ ). Son yıllarda yapılan çalışmalarda klinik T4, N2, ekstremezorektal lenf nodu tutulumu olan, distal yerleşimli tümörlerde sistemik tedavinin neoadjuvan dönemde yoğunlaştırıldığı total neoadjuvan tedavi ile hastaliksız sağkalım katkısı gösterilmiştir [48, 50]. Bizim de çalışmamızda yüksek riskli grubumuzda bulky tümörü, PNİ ve multiple lenf nodu tutulumu olan hastaların oranı yüksekti ve standart neoadjuvan tedaviyle sağkalımları düşüktü. Özellikle, bu hastalarda TNT yaklaşımlarının etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Klinik tahmin modelleri, rektum kanserli hastaların süreyansını belirlemek ve klinik çalışmalarda risk sınıflandırmasına yardımcı olmak için kullanılabilir. Oluşturduğumuz risk skorlama modellememiz güvenilir ROC değerlerine sahiptir (LK: 0.68 (95% CI 0.57–0.80;  $p < 0.01$ ), HSK: 0.71 (95% CI 0.60–0.81;  $p < 0.001$ ), GSK: 0.68 (95% CI 0.57–0.79;  $p < 0.001$ ). Bu düzeyler klinik karar verme açısından iyi düzeydedir, ancak optimal değildir. Bu faktörlerin yeni modeller geliştirmek için yararlı olabileceğini göstermektedir. Risk skor modellemesine tümör biyolojisiyle ilgili yeni moleküler faktörlerin eklenmesiyle model doğruluğu artırılabilir. Çalışmamız bazı sınırlılıkları mevcuttur: retrospektif, tek merkezli olması nedeniyle genel popülasyonu temsil etmemektedir ve hasta sayısı azdır, mikrosatellit instabilite gibi yeni moleküler bilgiler skorlama sisteminde yer almamaktadır. Rektum kanserinin en sık görülen alt tipi olan adenokarsinomlu hastalarla analiz yapılmıştır. Müsinöz ve taşlı yüzük hücreli karsinomlu hastalar bu tümörlerin biyolojik davranışı adenokarsinomdan oldukça farklı olduğu için araştırmamıza dahil edilmemiştir.

Bunun dışında tümör boyutu gerçek tümör hacmini veya tümör yükünü temsil etmeyebilir ancak klinik uygulamada tümör hacmini tahmin etmek için kullanılabilir uygun ve hızlı yöntemlerdendir. Skorumuz standart neoadjuvan kemoradyoterapi ile tedavi edilen hastalardan oluştuğu için total neoadjuvan tedaviyi kapsamamaktadır. Ancak, çalışmamız aynı deneyimli ekip tarafından aynı radyoterapi doz ve tekniği ile tedavi edilen homojen hasta grubundan oluşmaktadır. Ek olarak literatürde patolojik prognostik faktörler araştırılmıştır ancak PNI ve LVI ile ilgili çalışmalar nispeten daha azdır. Bizim çalışmamızda ise patolojik verilerin tamamı değerlendirilmiştir.

Prognostik faktörler ile oluşturulan risk skorumuz gruplar arasındaki LK, HSK ve GSK farkını iyi bir şekilde belirlemiştir. Risk skorumuz farklı tedavi yaklaşımları ve klinik araştırmalar için hasta seçimi için karar vermede yardımcı olabilir ve yüksek riskli hasta grubunda bireyselleştirilmiş takip ve tedavi için gerekebilir oluşturabilir. Özellikle bulky tümörlü, PNI olan ve multiple lenf nodu tutulumu gibi birden fazla kötü prognostik faktörün bulunduğu olgularda etkin sistemik tedavinin radyoterapiye eklenmesi ile daha iyi tedavi sonuçları elde edilebilir. Ancak bu faktörlerin büyük ölçekli prospektif çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

## 6. SONUÇ

Rektum kanserinde radyoterapi ana tedavi yöntemlerinden birini oluşturmaktadır. Rektum kanserinde bugün için bilinen en önemli prognostik faktör TNM evresidir. Ancak evre dışında yaş, cinsiyet, tümör çapı, tümör yerleşimi, lenf nodu yerleşimi, tümör yanıt derecesi, çevresel sirkumferansiyel sınır, LVI, PNİ gibi hastaya ve tümöre özgü faktörlerinde lokal kontrol ve sağkalımları etkilediği görülmüştür. Bu nedenle, prognostik faktörlerin belirlenmesinin büyük klinik önemi vardır. Prognostik faktörlerin üstünlükleri ve işlevleri konusunda net bir fikir birliği olmamakla beraber çeşitli risk skorlama modelleri ve nomogramlar oluşturulmuştur.

Özellikle son yıllarda yapılan çalışmalarda total neoadjuvan tedavi ile hastaların hastalıksız sağkalımlarının ve tam yanıt oranlarının artırılması amaçlanmıştır ve tam yanıt olan hastalarda operasyon olmadan takip seçenekleri veya lokal eksizyon araştırılmaktadır. Kötü prognostik grubun belirlenmesiyle risk skorlama modelleri veya nomogramlar hastaya özgü tedavi seçimi açısından yol gösterici olabilir.

Bizim çalışmamızda oluşturduğumuz risk skorlama modeli hastalar arasındaki lokal kontrol ve sağkalım farklılığını net bir şekilde belirleyebilmiştir. Risk skor modellemesine göre PNİ, hem GSK hem de HSK ile ilişkili yüksek riskli grubu öngören prognostik parametre olarak tespit edildi. PNİ dışında yaş, tümör çapı, pN evresi GSK'ı öngören bağımsız prognostik faktörler olarak bulundu.

Çalışmamızda başlangıçta bulky tümörü olan (tümör çapı  $\geq 5$  cm), nKRT'ye zayıf yanıt veren (Mandard grade 3-5), ypN1-2 evre ve PNİ gibi multiple risk faktöre sahip olan yüksek riskli gruptaki hastaların, erken nüks ve metastaz olasılığının yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu hasta grubunda sistemik tedavinin eklendiği total neoadjuvan tedavi ve/veya etkin konsolidasyon kemoterapi ile daha iyi tedavi sonuçları elde edilebilir. Hem klinik hem de patolojik prognostik faktörlere dayanan risk skorlama sistemimiz, sistemik tedavinin yararlı olacağı hastaların belirlenmesine ve riske dayalı bireyselleştirilmiş takip için yol gösterici olabilir. Ancak, çalışmamızın tek merkezli, az hasta sayısına sahip retrospektif çalışma olması nedeniyle

bulgularımızın daha iyi tasarlanmış büyük hasta sayılı çok merkezli prospektif çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.



## 7. KAYNAKLAR

1. Xi, Y. and P. Xu, *Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040*. Translational Oncology, 2021. **14**(10): p. 101174.
2. Glynne-Jones, R., et al., *Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of Oncology, 2017. **28**: p. iv22-iv40.
3. Zhong, J.-W., et al., *Prognostic value of lymphovascular invasion in patients with stage III colorectal cancer: a retrospective study*. Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research, 2019. **25**: p. 6043.
4. Zhang, C., et al., *Patient selection for adjuvant chemotherapy in high-risk stage II colon cancer: a systematic review and meta-analysis*. American Journal of Clinical Oncology, 2020. **43**(4): p. 279-287.
5. Merkel, S., et al., *The prognostic inhomogeneity of colorectal carcinomas Stage III: a proposal for subdivision of Stage III*. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 2001. **92**(11): p. 2754-2759.
6. Li Destri, G., et al., *The prognostic impact of neoadjuvant chemoradiotherapy on lymph node sampling in patients with locally advanced rectal cancer*. Updates in Surgery, 2020. **72**: p. 793-800.
7. Baek, J.H., et al., *Prognostic impact of the neoadjuvant rectal score as compared with the tumor regression grade and yield pathologic TNM stage in patients with locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy. in vivo*, 2020. **34**(4): p. 1993-1999.
8. Valentini, V., et al., *Nomograms for predicting local recurrence, distant metastases, and overall survival for patients with locally advanced rectal cancer on the basis of European randomized clinical trials*. Journal of clinical oncology, 2011. **29**(23): p. 3163-3172.
9. Kim, S.-M., G. Yoon, and A.N. Seo, *What are the most important prognostic factors in patients with residual rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy?* Yeungnam University Journal of Medicine, 2019. **36**(2): p. 124-135.
10. Ling, C.-R., et al., *Prognosis and value of preoperative radiotherapy in locally advanced rectal signet-ring cell carcinoma*. Scientific reports, 2017. **7**(1): p. 1-9.
11. Collaboration, G.B.o.D.C., *Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study*. JAMA oncology, 2017. **3**(4): p. 524.
12. Doubeni, C.A., et al., *Socioeconomic status and the risk of colorectal cancer: an analysis of more than a half million adults in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study*. Cancer, 2012. **118**(14): p. 3636-3644.

13. Doubeni, C.A., et al., *Contribution of behavioral risk factors and obesity to socioeconomic differences in colorectal cancer incidence*. Journal of the National Cancer Institute, 2012. **104**(18): p. 1353-1362.
14. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2019*. CA: a cancer journal for clinicians, 2019. **69**(1): p. 7-34.
15. Cheng, L., et al., *Trends in colorectal cancer incidence by anatomic site and disease stage in the United States from 1976 to 2005*. American journal of clinical oncology, 2011. **34**(6): p. 573-580.
16. Siegel, R., et al., *Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths*. CA: a cancer journal for clinicians, 2011. **61**(4): p. 212-236.
17. Siegel, R.L., et al., *Colorectal cancer statistics, 2020*. CA: a cancer journal for clinicians, 2020. **70**(3): p. 145-164.
18. Wei, E.K., et al., *Comparison of risk factors for colon and rectal cancer*. International journal of cancer, 2004. **108**(3): p. 433-442.
19. Johnson, C.M., et al., *Meta-analyses of colorectal cancer risk factors*. Cancer causes & control, 2013. **24**(6): p. 1207-1222.
20. Magalhães, B., B. Peleteiro, and N. Lunet, *Dietary patterns and colorectal cancer*. European journal of cancer prevention, 2012. **21**(1): p. 15-23.
21. Esposito, K., et al., *Colorectal cancer association with metabolic syndrome and its components: a systematic review with meta-analysis*. Endocrine, 2013. **44**(3): p. 634-647.
22. Lord, A.C., et al., *Pathways of spread in rectal cancer: a reappraisal of the true routes to distant metastatic disease*. European Journal of Cancer, 2020. **128**: p. 1-6.
23. Amin, M.B., et al., *The eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging*. CA: a cancer journal for clinicians, 2017. **67**(2): p. 93-99.
24. Benson, A.B., et al., *Rectal Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2022. **20**(10): p. 1139-1167.
25. Sauer, R., et al., *Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer*. New England Journal of Medicine, 2004. **351**(17): p. 1731-1740.
26. Wagman, R., et al., *Sphincter preservation in rectal cancer with preoperative radiation therapy and coloanal anastomosis: long term follow-up*. International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics, 1998. **42**(1): p. 51-57.
27. Kachnic, L.A. *Should preoperative or postoperative therapy be administered in the management of rectal cancer?* in *Seminars in oncology*. 2006. Elsevier.
28. Madoff, R.D., *Chemoradiotherapy for rectal cancer—when, why, and how?* 2004, Mass Medical Soc. p. 1790-1792.
29. Group, C.C.C., *Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8507 patients from 22 randomised trials*. The Lancet, 2001. **358**(9290): p. 1291-1304.
30. Douglass Jr, H., *Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer*. N Engl J Med, 1986. **315**: p. 1294-1295.
31. Krook, J.E., et al., *Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma*. New England Journal of Medicine, 1991. **324**(11): p. 709-715.
32. Health, N.I.o., *NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer*. JAMA, 1990. **264**(1444): p. 1990-1450.

33. Gunderson, L.L., et al., *Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis*. Journal of Clinical Oncology, 2004. **22**(10): p. 1785-1796.
34. Nagtegaal, I.D., et al., *Low rectal cancer: a call for a change of approach in abdominoperineal resection*. 2005.
35. Sauer, R., 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): p. 1926-1933.
36. Roh, M.S., et al., *Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03*. Journal of clinical oncology, 2009. **27**(31): p. 5124.
37. Gérard, J.-P., et al., *Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203*. Journal of clinical oncology, 2006. **24**(28): p. 4620-4625.
38. Bosset, J.-F., et al., *Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer*. New England Journal of Medicine, 2006. **355**(11): p. 1114-1123.
39. Pahlman, L. and B. Glimelius, *Local recurrence rate in a randomized multicentre trial of preoperative radiotherapy compared to surgery alone in resectable rectal carcinoma*. Eur J Surg, 1996. **162**: p. 397.
40. Trial, S.R.C., *Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer*. New England Journal of Medicine, 1997. **336**(14): p. 980-987.
41. Peeters, K., *Dutch Colorectal Cancer Group. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma*. Ann Surg, 2007. **246**: p. 693-701.
42. Sebag-Montefiore, D., et al., *Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial*. The Lancet, 2009. **373**(9666): p. 811-820.
43. Bujko, K., 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, 2004. **72**(1): p. 15-24.
44. Ngan, S.Y., 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*. J Clin Oncol, 2012. **30**(31): p. 3827-33.
45. Pach, R., et al., *Randomized clinical trial on preoperative radiotherapy 25 Gy in rectal cancer—treatment results at 5-year follow-up*. Langenbeck's archives of surgery, 2012. **397**(5): p. 801-807.
46. Erlandsson, J., et al., *Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial*. The lancet oncology, 2017. **18**(3): p. 336-346.
47. Du, D., et al., *Optimal interval to surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer: a systematic review and meta-analysis*. Clinical Colorectal Cancer, 2018. **17**(1): p. 13-24.
48. Bahadoer, R.R., 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.* The Lancet Oncology, 2021. **22**(1): p. 29-42.
49. Dijkstra, E.A., et al., *Locoregional Failure During and After Short-course Radiotherapy followed by Chemotherapy and Surgery Compared to Long-course Chemoradiotherapy and Surgery—A Five-year Follow-up of the RAPIDO Trial.* Annals of Surgery: p. 10.1097.
  50. Conroy, T., 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): p. 702-715.
  51. Weiser, M.R., et al., *Development and assessment of a clinical calculator for estimating the likelihood of recurrence and survival among patients with locally advanced rectal cancer treated with chemotherapy, radiotherapy, and surgery.* JAMA Network Open, 2021. **4**(11): p. e2133457-e2133457.
  52. Mandard, A.M., et al., *Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations.* Cancer, 1994. **73**(11): p. 2680-2686.
  53. Chen, H.Y., et al., *College of American Pathologists Tumor Regression Grading System for Long-Term Outcome in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer.* The Oncologist, 2021. **26**(5): p. e780-e793.
  54. Feng, H., et al., *Association of tumor size with prognosis in colon cancer: a Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database analysis.* Surgery, 2021. **169**(5): p. 1116-1123.
  55. Yan, Q., et al., *Value of tumor size as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer patients after chemotherapy: a population-based study.* Future Oncology, 2019. **15**(15): p. 1745-1758.
  56. Dai, W., et al., *Does tumor size have its prognostic role in colorectal cancer? Re-evaluating its value in colorectal adenocarcinoma with different macroscopic growth pattern.* International journal of surgery, 2017. **45**: p. 105-112.
  57. Jiang, Y., et al., *Tumor volume predicts local recurrence in early rectal cancer treated with radical resection: a retrospective observational study of 270 patients.* International Journal of Surgery, 2018. **49**: p. 68-73.
  58. Tayyab, M., et al., *Correlation of rectal tumor volumes with oncological outcomes for low rectal cancers: does tumor size matter?* Surgery today, 2015. **45**: p. 826-833.
  59. Yeo, S.-G., et al., *Tumor volume reduction rate after preoperative chemoradiotherapy as a prognostic factor in locally advanced rectal cancer.* International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics, 2012. **82**(2): p. e193-e199.
  60. Chen, K., et al., *Pathological features and prognostication in colorectal cancer.* Current Oncology, 2021. **28**(6): p. 5356-5383.
  61. Knijn, N., et al., *Perineural invasion is a strong prognostic factor in colorectal cancer.* The American journal of surgical pathology, 2016. **40**(1): p. 103-112.