



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

ELEKTİF PELVİK LENFATİK ALANA YÖNELİK
AZALTILMIŞ DOZ VE STANDART DOZ NEOADJUVAN
RADYOTERAPİ UYGULANAN REKTUM KANSERLİ
HASTALARIN ONKOLOJİK SONUÇLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. MERVE TEKER

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ERAY KARAHACIOĞLU

ANKARA
OCAK 2024

İÇİNDEKİLER

Sayfa

İÇİNDEKİLER.....	i
KISALTMALAR	iii
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	vi
TABLoların LİSTESİ.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Epidemiyolojisi	2
2.2. Risk Faktörleri ve Korunma	3
2.3. Tarama ve Erken Tanı.....	4
2.4. Histopatolojisi	4
2.5. Anatomi ve Yayılım Yolları.....	5
2.6. Klinik Belirti ve Bulgular	7
2.7. Hasta Değerlendirme ve Evreleme	7
2.8. Prognostik Faktörler	10
2.9. Rektum Kanserinde Tedavi Seçenekleri	10
3. GEREÇ VE YÖNTEM	12
3.1. Hasta Seçimi.....	12
3.2. Radyolojik değerlendirme	13
3.3. Tedavi	13
3.3.1. Neoadjuvan radyoterapi	13
3.3.2. Kemoterapi.....	16
3.3.3. Cerrahi ve patolojik değerlendirme	17
3.4. İzlem	17

3.5.	İstatistiksel Analiz	17
4.	BULGULAR	19
4.1.	Rekürrens Oranları.....	28
4.2.	Sağkalım analizleri	31
4.2.1.	Sağkalımlar ile RT Dozu İlişkisi	32
4.2.2.	Genel sağkalım.....	33
4.2.3.	Hastaliksız sağkalım.....	37
4.2.4.	Lokorejyonel Rekürrenssiz Sağkalım	40
4.2.5.	Uzak Metastazsız Sağkalım	44
5.	TARTIŞMA	48
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER	80
7.	KAYNAKLAR	83
8.	ÖZET	101
9.	ABSTRACT	103

KISALTMALAR

AJCC	American Joint Committee on Cancer (Amerikan Ortak Kanser Komitesi)
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
APR	Abdominoperineal Rezeksiyon
BED	Biyolojik Eşdeğer Doz
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CAPOX	Kapesitabin + Oksaliplatin
CEA	Karsinoembriyonik Antijen
cm	Santimetre
cN	Klinik-Radyolojik N (Lenf Nodu) Evresi
CRM	Çevresel Rezeksiyon Marjı
CS	Cerrahi Sınır
cT	Klinik-Radyolojik T (Tümör) Evresi
CTV	Clinical Target Volume (Klinik Hedef Hacim)
EBRT	Eksternal Beden Radyoterapisi
EMR-LN(M)	Ekstramezorektal Lenf Nodu (Metastazı)
EMVİ	Ekstramural Vasküler İnvazyon
EUS	Endoskopik Ultrasonografi
FAP	Familyal Adenomatöz Polipozis
FFCD	Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (Fransız Gastrointestinal Kanser Federasyonu)
FOLFIRINOX	5-FU + İrinotekan + Oksaliplatin
FOLFOX	Folinik asit + Fluorourasil + Oksaliplatin
Fr	Fraksiyon
GSK	Genel Sağkalım
GTV	Gross Tumor Volume (Görünen Tümör Hacmi)
Gy	Gray
HNPCC	Hereditör Non-Polipozis Kolorektal Kanser
HSK	Hastaliksız Sağkalım
IMA	İnferior Mezenter Arter

IMRT	Intensity Modulated Radiotherapy (Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi)
KK	Kraniokaudal
KRK	Kolorektal Kanser
KRT	Kemoradyoterapi
ksRT	Kısa Süreli Radyoterapi
KT	Kemoterapi
LAR	Aşağı Anterior Rezeksiyon (Low Anterior Resection)
LCV	Lökovorin
LN	Lenf Nodu
LNМ	Lenf Nodu Metastazı
LRS	Lokal Rekürrensiz (Nüksüz) Sağkalım
LRR	Lokorejyonel Rekürrens (Nüks)
LRRS	Lokorejyonel Rekürrensiz (Nüksüz) Sağkalım
LİRK	Lokal İleri Rektum Kanseri
LVİ	Lenfovasküler İnvazyon
MR-LN(M)	Mezorektal Lenf Nodu (Metastazı)
MRC	Medical Research Council (Tıbbi Araştırma Konseyi)
MRF	Mezorektal Fasya
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NCCN	National Comprehensive Cancer Network (Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı)
NCDB	National Cancer Database (Ulusal Kanser Veritabanı)
NKRT	Neoadjuvant Kemoradyoterapi
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (Ulusal Cerrahi Adjuvan Meme ve Bağırsak Projesi)
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
pN	Patolojik N (Lenf Nodu) Evresi
PNİ	Perinöral İnvazyon
PR	Pelvik Rekürrens
PRS	Pelvik Rekürrensiz (Nüksüz) Sağkalım

pT	Patolojik T (Tümör) Evresi
PTV	Planlanan Hedef Hacim (Planning Target Volume)
pTY	Patolojik Tam Yanıt
RT	Radyoterapi
SIB	Simultaneous Integrated Boost (Eşzamanlı Entegre Boost)
SPSS	Statistical Package for Social Sciences (Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paketi)
SRCT	Swedish Rectal Cancer Trial (İsveç Rektal Kanser Çalışması)
SVİ	Sürekli Venöz İnfüzyon
TAP-BT	Torako-Abdomino-Pelvik Bilgisayarlı Tomografi
TME	Total Mezorektal Eksizyon
TNT	Total Neoadjuvan Tedavi
TRG	Tümör Regresyon Derecelendirilmesi (Grade)
UMSK	Uzak Metastazsız Sağkalım
VU	Veriye Ulaşılamadı
3BKRT	3 Boyutlu Konformal Radyoterapi
5-FU	5-Florourasil

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil 1. Rektum ve Anal Kanal Anatomisi.	5
Şekil 2. Rektumun Arteriyel Dolaşımı.	6
Şekil 3. Standart doz konformal plan (boost ile 45Gy+5,4Gy).....	15
Şekil 4. Standart doz IMRT plan (50,4Gy/1,8Gy)	16
Şekil 5. Düşük doz IMRT plan (boost ile 40Gy +10Gy).	16
Şekil 6. Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet ve yaş dağılımı.....	19
Şekil 7. Hastaların klinik kanser evreleri.	20
Şekil 8. Primer tümör yerleşim yeri.	20
Şekil 9. Postoperatif histopatolojik inceleme sonuçları.	24
Şekil 10. Kümülatif Lokorejyonel Rekürrens İnsidansı.....	30
Şekil 11. Kümülatif Pelvik Rekürrens İnsidansı.	30
Şekil 12. Kümülatif Uzak Metastaz İnsidansı.	30
Şekil 13. Sağkalım eğrileri.	31
Şekil 14. RT doz grupları ve sağkalım eğrileri.	32
Şekil 15. Tümör diferansiyasyonu, tedavi yanıtı ve KT uygulaması ile genel sağkalım ilişkisi.....	35
Şekil 16. Perinöral invazyon ve tedavi yanıtı ile hastalıksız sağkalım ilişkisi.....	38
Şekil 17. RT doz grubuna göre lokorejyonel rekürrenssiz sağkalım için risk faktörleri	40
Şekil 18. Diferansiyasyon, cerrahi sınır pozitifliği, perinöral invazyon, cerrahi türü, neoadjuvan tedavi yanıtı ve kemoterapi uygulaması ile lokorejyonel rekürrenssiz sağkalım ilişkisi.	42
Şekil 19. Neoadjuvan tedavi yanıtı ve uzak metastazsız sağkalım ilişkisi.....	45

TABLULARIN LİSTESİ

Tablo 1. AJCC 8. Baskı TNM Evrelemesi.....	9
Tablo 2. Hastaların bazal demografik, klinik ve radyolojik özellikleri.....	22
Tablo 3. Radyoterapi ve kemoterapi özellikleri.	23
Tablo 4. İntraoperatif ve postoperatif özellikler.....	25
Tablo 5. Düşük doz ve standart doz radyoterapi uygulanan hastaların demografik, klinik ve radyolojik özelliklerinin karşılaştırılması.....	27
Tablo 6. Rekürrens ve ölüm oranları.....	29
Tablo 7.Genel Sağkalımı Etkileyen Faktörler – Tek değişkenli ve Çok değişkenli Cox regresyon analizi.....	36
Tablo 8. Hastalısız sağkalımı etkileyen faktörler – Tek değişkenli ve Çok değişkenli Cox regresyon analizi.	39
Tablo 9. Lokorejyonel rekürrenssiz sağkalımı etkileyen faktörler – Tek değişkenli ve Çok değişkenli Cox regresyon analizi.	43
Tablo 10. Uzak metastazsız sağkalım etkileyen faktörler – Tek değişkenli ve Çok değişkenli Cox regresyon analizi.	46
Tablo 11. Sağkalımlara etki eden faktörlerin çok değişkenli analizi	47

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanserler (KRK), tüm dünyada üçüncü sıklıkta görülen kanser türü olup kansere bağlı ölümlerin ikinci en sık sebebidir (1).

Erken evrede spesifik olmayan semptomlar nedeniyle çoğu rektal kanser vakası tanı anında lokal ileri evredir. Rektal kanser tedavisinin temelini cerrahi oluşturmaktadır. Tek başına cerrahi uygulanan hastalarda, lokal bölgesel nükslerin çoğunun tümörün lateral yayılımına bağlı olduğu ve cerrahi rezeksiyonun yetersiz olabileceği görüşü öne sürülmüş (2). Total mezorektal eksizyon (TME) ile rezektabl rektal kanserlerde lokal rekürrens oranının anlamlı şekilde azaldığının gösterilmesiyle birlikte, TME günümüzde standart cerrahi tedavi seçeneği olmuştur (3). Rektum kanseri için, cerrahi primer tedavi olmaya devam etse de, lokorejyonel rekürrens riskini azalttığı ve sağkalım sonuçlarını iyileştirdiğini gösteren mevcut randomize çalışmalara ve güncel sonuçlara dayanarak, evre II-III rektum kanserli hastalarda 5-FU veya kapesitabin ile eşzamanlı 45-50.4 Gy (1.8-2 Gy/fx) dozda uzun süreli preoperatif radyoterapi (RT) sonrası TME ± adjuvan kemoterapi (KT), Avrupa'da çoğu merkezde geçerli standart tedavi şeması olmuştur (4-10). Yine seçili hastalarda kısa süreli neoadjuvan RT ± KT sonrası cerrahi de önerilen tedavi şemasıdır (11-17).

RT'nin hastalık kontrolüne katkısı olmasına rağmen, gastrointestinal, genitoüriner erken yan etkileri, barsak obstrüksiyonu, disfonksiyonu ve sekonder maligniteler gibi geç yan etkileri vardır (18-22). Bu nedenle RT dozu ve hedef hacimleri, rekürrens paternleri göz önüne alınarak, yüksek riskli bölgeleri kapsayacak ve çevre normal doku dozlarını en aza indirecek şekilde belirlenmelidir.

Rektal kanser cerrahisi sonrası lokal rekürrenslerin anatomik paterni ve sıklığı hakkında bilgi sahibi olmak, optimal CTV alanlarını ve dozunu belirlememize yardımcı olabilir. İsveç'te TME uygulanan ve R0 rezeksiyon elde edilen 757 hastadan, lokal rekürrens olan ve bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntülemeleri (MRG) bulunan 33 hastanın dahil edildiği bir analizde tümör nükslerinin çoğunun (33 hastanın 29'u) pelvisin alt 2/3'ünde olduğu ve lokal rekürrens, RT almayan hastaların %0,6'sında, RT alan hastaların ise yalnızca %0,2'sinde lateral pelvik lenf nodu metastazı kaynaklı olduğu gösterilmiş (23). Lokal rekürrens gelişen 83 hastanın değerlendirildiği bir diğer çalışmada da lokal rekürrens en sık kaynağının mezorektal kalıntılar olduğu ve sadece 6 hastada (%7.2) rekürrens lateral pelvik lenf nodu kaynaklı olduğu raporlanmış (24).

RT dozlarını arttırmanın ve alanları genişletmenin potansiyel riskleri ve rekürrens paternleri göz önüne alınarak kliniğimizde, klinisyen tercihine bağlı olarak elektif pelvik lenfatik alana 20 fraksiyonda 40 Gy azaltılmış doz sonrası primer tümör çevresine 5 fraksiyonda 10 Gy boost ile toplam 50 Gy neoadjuvan radyoterapi uygulanmaktadır. Bu çalışmada, lateral pelvik bölgeye azaltılmış doz uygulanmış olan hastalarımız ile standart kabul edilen 25-28 fraksiyonda toplam 45-50.4 Gy uygulanmış olan hastalarımızın onkolojik sonuçlarını geriye dönük olarak karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyolojisi

Kolorektal kanser (KRK), dünyada üçüncü sıklıkta görülen kanser türü olup kansere bağlı ölümlerin ikinci en sık sebebidir (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde

(ABD) kadınlarda ve erkeklerde en sık teşhis edilen üçüncü kanser ve kanserden ölümlerin en sık üçüncü sebebidir. 2023 yılında ABD’de toplam 1.958.310 yeni kanser tanısı olacağı, 153.020’sinin KRK ve bunların da 46.050’sinin rektum kanseri olacağı tahmin edilmektedir. KRK’den ölenlerin sayısının aynı yıl içinde 52.550 olacağı tahmin edilmektedir (25).

T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Dairesi Başkanlığı 2018 istatistiklerine göre KRK ülkemizde en sık görülen üçüncü kanser olup erkeklerde sıklığı 24,8/100.000 iken kadınlarda 14,7/100.000’dir. Bir yılda yaklaşık 18.750 kişi kolorektal kanser tanısı almıştır (26).

KRK insidansı 1976 yılında 100.000 kişide 60,5 iken 2005 yılında bu oran 46,4’e, 2016’da ise 38,7’ye ve 2019 yılında 35,9’a düşmüştür. Ayrıca KRK mortalitesinde de yıllar içerisinde azalma söz konusudur (25, 27, 28). Bu azalmanın sebebinin, muhtemelen kanserden korunma, tarama ve erken tanı ile tedavi modalitesindeki gelişmeler sonucu olduğu düşünülmektedir.

2.2. Risk Faktörleri ve Korunma

İleri yaş, erkek cinsiyet, ülseratif kolit, yüksek yağlı ve düşük lifli beslenme, kırmızı et ve işlenmiş et tüketimi, alkol ve sigara kullanımı, aile öyküsü, Lynch Sendromu, Familial Adenomatöz Polipozis (FAP) ve varyantları olan Gardner ile Turcot Sendromu gibi genetik sendromlar KRK gelişmesi için risk faktörleridir (29–32).

Düzenli fiziksel aktivite, kalsiyum takviyesi, non-steroidal anti inflamatuvar ilaç kullanımı, süt ürünleri tüketimi, tam tahıllı ve yüksek lifli diyet ile beslenme ise koruyucu faktörlerdir (31).

2.3. Tarama ve Erken Tanı

Ortalama riskli hastalar için NCCN, taramaya 50 yaşında başlanır ve negatifse her 10 yılda bir kolonoskopi yapılmasını önermektedir (33, 34). Polip tespit edilirse polip riskine göre her 3-5 yılda bir kolonoskopi tekrarı önerilir. Diğer tarama seçenekleri arasında fekal testler (gaitada gizli kan, fekal immünokimyasal test (FIT) veya fekal DNA), CT kolonografi ile görüntüleme veya fleksibl sigmoidoskopi yer alır. Fekal test pozitifse 9 ay içinde kolonoskopi önerilir.

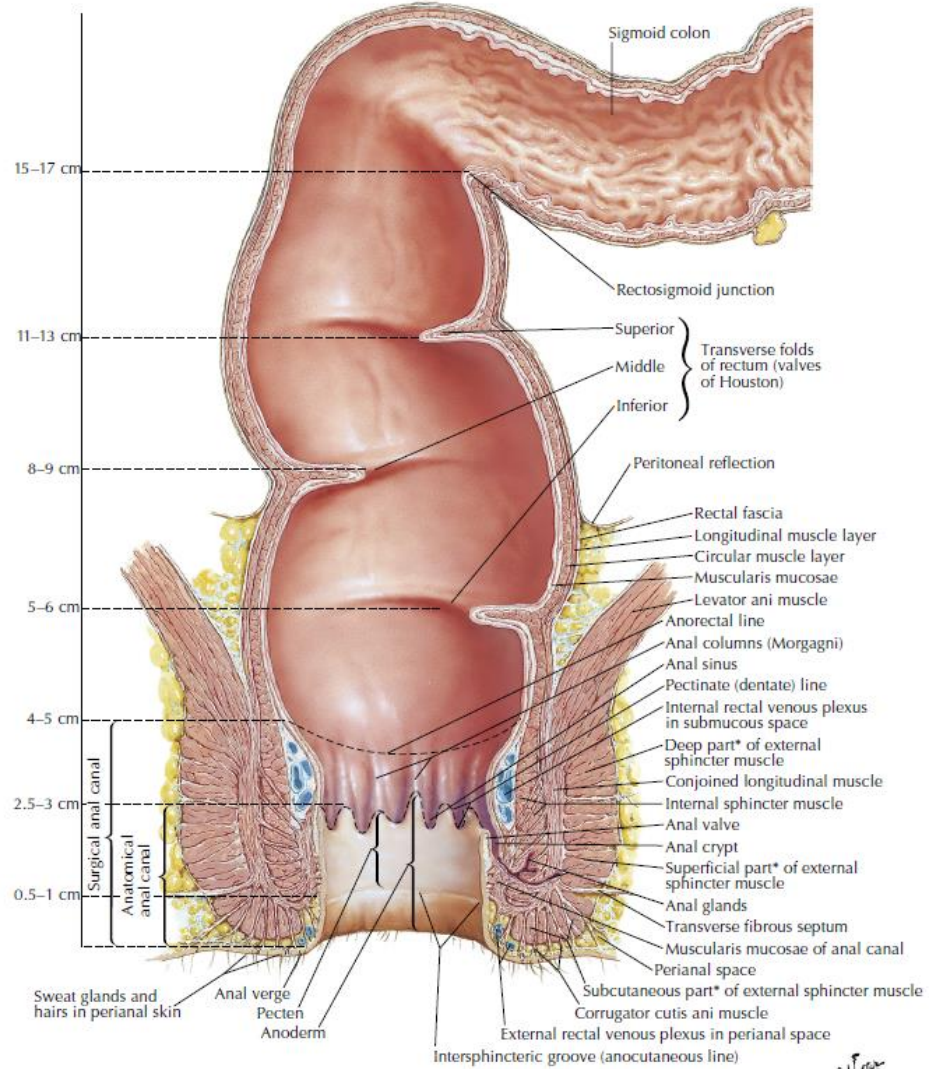
Yüksek riskli hastalarda taramaya 40 yaşında veya etkilenen birinci derece akrabadaki ilk tanıdan 10 yıl önce başlayıp, her 5 yılda bir kolonoskopi tekrarı önerilir. İnflamatuar barsak hastalığı (İBH) varsa, semptomların başlangıcından 8 yıl sonra yıllık kolonoskopiye başlanması önerilir. FAP ise, polipozis başlangıcından sonra elektif kolektomi veya proktokolektomi önerilir. Lynch sendromu ise, 20-25 yaşlarından başlayarak her 1-2 yılda bir kolonoskopi önerilir.

2.4. Histopatolojisi

Rektum histolojik olarak içten dışa doğru; mukoza, muskularis mukoza, submukoza, muskularis propria, seroza, yağ tabakasından oluşur. Rektum kanserlerinin %90'ından fazlası adenokarsinomdur. İntraselüler müsin içeren taşlı yüzük hücreli karsinomlar, adenokarsinomların %1-2'sini oluşturur ve daha kötü prognoza sahiptir (35). Diğer nadir histopatolojik tipler ise skuamöz hücreli karsinom, adenoskuamöz karsinom, küçük hücreli karsinom, medüller karsinom, andiferansiye karsinom, karsinoid tümör, leiomyosarkom ve lenfomadır.

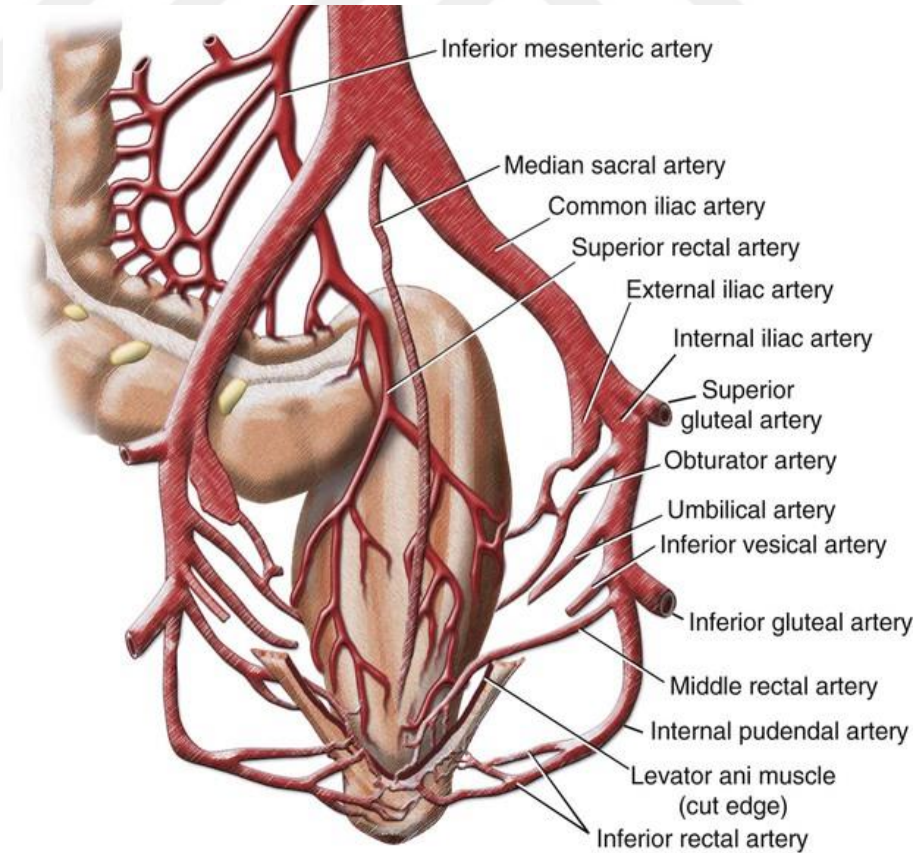
2.5. Anatomi ve Yayılım Yolları

Rektum yaklaşık olarak 12-15 cm uzunluğunda olup, proksimalde sakral 3. vertebra hizasından rektosigmoid bileşkeden distalde dentat çizginin üzerindeki anorektal halkaya kadar uzanır. Anal girimden yaklaşık 12 cm uzaklıktaki middle transvers fold hizasında anterior peritoneal refleksiyon vardır ve bu seviyenin üzerinde intraperitoneal olarak devam eder ([Şekil 1](#)).



Netter FH. Netter Atlas of Human Anatomy A Systems Approach. 8th ed. Elsevier Inc.; 2022.
Şekil 1. Rektum ve Anal Kanal Anatomisi.

Rektum kanseri; tümör distalinin anal girimden uzaklığına göre 0-5 cm, 5-10 cm ve 10-15 cm olacak şekilde proksimal, orta ve distal rektum olarak 3 bölgeye ayrılır (36). Proksimal üçte biri, anteriordan ve lateralden periton ile çevrilidir ve süperior rektal arter (inferior mezenter arterin dalı) tarafından beslenir, lenfatik drenajı bu arter boyunca pararektal, presakral, sigmoidal ve inferior mezenterik lenf nodlarına dökülür. Orta üçte birlik kısım, anteriordan peritonealizedir ve internal iliak arterin dalı olan middle rektal arter tarafından beslenir, lenfatik drenajı aynı arterler boyunca internal iliak lenf nodlarına dökülür. Alt rektum peritonealize değildir ve internal pudental arterden gelen inferior rektal arter tarafından beslenir (Şekil 2. Rektumun Arteriyel Dolaşımı.Şekil 2).



Townsend CM, Beauchamp RW, Evers BM, Mattox KL. Sabiston textbook of surgery. 17th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 1407.

Şekil 2. Rektumun Arteriyel Dolaşımı.

Anteriorda pelvik organlara doğru yayılan tümörler, eksternal iliak lenfatiklere boşalabilir. Dentat çizginin altında anal kanala uzanan tümörler süperfisyal inguinal lenf nodlarına drene olabilir. Mezurektum, inferior mezenter arterin terminal dallarını içerir ve yeterli cerrahi müdahale için mezorektumun total çıkarılması gerekir.

Kolorektal kanserlerin en sık metastaz yaptığı yer karaciğerdir. Rektum kanseri, kolon kanserine göre akciğere daha sık metastaz yapar. Üst rektal tümörler superior rektal ven boyunca portal sisteme ve karaciğere yayılır. Orta ve alt rektal tümörler ise middle ve inferior rektal damarlar boyunca internal iliak lenf nodları ile sistemik dolaşıma ve akciğere yayılır.

2.6. Klinik Belirti ve Bulgular

Rektosigmoid bölge kanserlerinde en sık görülen semptom hematokezyadır. Diğer semptomlar arasında; barsak alışkanlıklarında değişiklik, kabızlık, ishal, dışkı kalibresinde azalma ve lokal ileri hastalıkta tenesmus, rektal aciliyet, yetersiz boşalma, idrar semptomları, kalça ve perine ağrısı görülebilir. Obstrüksiyon varlığında kabızlıktan çok ishal ile kendini gösterir.

2.7. Hasta Değerlendirme ve Evreleme

Hasta değerlendirmesi; anamnez (aile hikayesi, pelvik RT öyküsü, inflamatuvar barsak hastalığı varlığı), fizik muayene, dijital rektal muayene (tümör boyutu, yerleşimi, hareketliliği, sfinkter işlevi) ve kadınlarda pelvik muayeneyi içerir. İnfertilite riski hasta ile birlikte konuşularak gerekiyorsa tedaviye başlamadan önce fertilitte koruma için konsülte edilmelidir. Laboratuvar incelemede tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testlerini de içeren biyokimyasal

tetikler ve karsinoembriyonik antijen (CEA) bakılır. Erkek hastalardan prostat spesifik antijen (PSA) istenmelidir. Total kolonoskopik inceleme ile rektum ve kolonda senkron lezyon varlığı, tümörün anal girimden uzaklığı, tümör boyutu değerlendirilir, kolonoskopik biyopsi ile histopatolojik tanı sağlanır.

Evreleme amaçlı görüntüleme yöntemlerinden olan kontrastlı pelvik MRG; tümör invazyon derinliğinin, lenf nodu metastazı varlığının, tümörün mezorektal fasyaya (MRF) yakınlığının, CRM pozitifliğinin (mezorektal fasya veya levator kasa 1 mm'den yakın veya invaze tümör), T ve N evresinin yüksek doğrulukta belirlenmesini sağlar (37). Pelvik BT'nin tümör invazyon derinliği, CRM pozitifliği, lenf nodu metastazı belirleme konusunda, MRG'ye kıyasla, duyarlılık ve özgüllüğü daha düşük olduğu için rektal kanser evrelemesi amacı ile önerilmemektedir (38). Endoskopik ultrasonografi (EUS), özellikle büyük rektal tümörlerde, tümör arkasındaki mezorektal dokuyu göstermede yeterli olmadığı ve değerlendirmeyi yapan kişiye göre farklılık gösterdiği gerekçeleriyle, rektal kanser evrelemesindeki yeri, MRG için kontrendike durum veya süperfisyal lezyon varlığı ile sınırlıdır (38). Uzak metastaz taraması amacıyla toraks-abdomen BT önerilmektedir. Uzak metastaz şüphesi yoksa evreleme amaçlı PET-BT endike değildir.

Rektum kanseri evrelendirmesi [Tablo 1](#)'de gösterilen Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC)'nin 2017'de güncellenen 8. Baskısına göre yapılır:

Tablo 1. AJCC 8. Baskı TNM Evrelemesi

T Evresi	Primer Tümör		
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor		
T0	Primer tümöre dair kanıt yok		
Tis	Karsinoma in situ: intramukozal karsinom		
T1	Tümör submukozaya invaze		
T2	Tümör muskularis propriaya invaze		
T3	Tümör perikolorektal dokulara yayılmış		
T4	Visseral peritona invaze (tümörün invazyonuna bağlı bağırsak perforasyonu ve tümörün inflamasyon alanlarından visseral peritonun yüzeyine kadar invazyonu dahil)		
T4a			
T4b	Komşu organ veya yapıları doğrudan invazyon veya yapışma		
N Evresi	Bölgesel Lenf Nodları		
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor		
N0	Bölgesel lenf nodu (LN) metastazı yok		
N1	Bölgesel LN (-) ancak subserosa, mezenter veya non-peritonealize perikolik, perirektal/mezorektal dokularda tümör depozitleri (+)		
N1a			
N1b			
N1c			
N2	7 veya daha fazla bölgesel LN (+)		
N2a			
N2b			
M Evresi	Uzak Metastaz		
M0	Uzak metastaz yok		
M1	Peritoneal yüzeye metastaz saptanmış		
M1a			
M1b			
M1c			
	T	N	M
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I	T1/T2	N0	M0
Evre IIA	T3	N0	M0
Evre IIB	T4a	N0	M0
Evre IIC	T4b	N0	M0
Evre IIIA	T1/T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
Evre IIIB	T3/4a	N1/N1c	M0
	T2/3	N2a	M0
	T1/T2	N2b	M0
Evre IIIC	T4a	N2a	M0
	T3/4a	N2b	M0
	T4b	N1/2	M0
Evre IVA	Herhangi T	Herhangi N	M1a
Evre IVB	Herhangi T	Herhangi N	M1b
Evre IVC	Herhangi T	Herhangi N	M1c

2.8. Prognostik Faktörler

Evre, preoperatif CEA düzeyi, lenfovasküler invazyon (LVİ), tümör derecesi (grade 3 daha kötü), çevresel cerrahi sınır, en önemli prognostik faktörlerdir (39–41). T evresi, N evresine göre daha prognostiktir. T1-2N1-2 (evre IIIA) evresinin kansere özgü sağkalımı, T3N0 (evre IIA), T4aN0 (evre IIB), T4bN0 (evre IIC) evrelerine göre daha yüksektir (42). Neoadjuvan tedavi sonrası rezidü tümör olması (ypTN evresi), perinöral invazyon (PNİ) varlığı da yine kötü prognostiktir (43, 44). Son yıllarda tümör tomurcuklanmasının da yeni prognostik faktör olduğu, lenf nodu metastazı riskini arttırabileceği belirtilmektedir (45).

2.9. Rektum Kanserinde Tedavi Seçenekleri

cT1N0 hastalarda transanal lokal eksizyon sonrası yüksek risk faktörleri yoksa hasta izleme alınabilir. Cerrahi sınır (CS) pozitifliği, LVİ, kötü diferansiye tümör, submukozanın 1/3'üne invaze veya pT2 tümör olarak sonuçlandı ise risk faktörüne bağlı olarak transabdominal rezeksiyon ve/veya adjuvan KT ± RT uygulanması önerilir (46). Transabdominal rezeksiyonda evreleme için gereken en az 12 lenf nodu rezeke edilerek total mezorektal eksizyon (TME) yapılmalıdır. TME; mezorektumun, ilişkili vasküler, lenfatik yapıların, yağ dokusunun ve mezorektal fasyanın keskin diseksiyonla bir blok halinde çıkarılmasıdır. Tümör özelliklerine bağlı olarak aşağı anterior rezeksiyon (LAR) veya abdominoperineal rezeksiyon (APR) tercih edilir. Orta ve üst rektal tümörlerde tercih edilen sfinkter koruyucu yöntem olan anterior rezeksiyon yöntemi, mezorektumun tümörün 4-5 cm distaline kadar total eksizyonu sonrası kolorektal anastomoz yapılmasıdır. Anastomozun peritoneal refleksiyonun üzerinde kaldığı ameliyatlarda anterior

rezeksiyon, altında kalan ameliyatlar ise aşağı anterior rezeksiyon (LAR) olarak isimlendirilmektedir. Anal sfinkter veya levator kasa invaze tümör varlığında ya da anal girimden <5 cm uzakta ve yeterli cerrahi sınır sağlanamayacağı, sfinkter fonksiyonu korunamayacağı düşünölen durumlarda tercih edilen APR ise anüsün, rektumun, rektosigmoidin, bunları çevreleyen mezenterin ve tüm mezorektumun, perianal yumuşak dokuların bir blok halinde çıkarıldığı cerrahi yöntemdir. Transabdominal rezeksiyon sonrası pT1-2N0 ise ek tedavi gerekmeden izlenebilir. pT3N0 ise orta-iyi diferansiye tümör, mezorektuma 2 mm'den daha az invaze, LVİ yok ve üst rektum yerleşimli ise adjuvan tedavi uygulanmayabilir (47, 48). Cerrahi sınır pozitifliği, kötü diferensiyasyon gibi risk faktörleri varsa, pT4 ve/veya N1-2 ise adjuvan RT, KT (FOLFOX/CAPOX) veya eşzamanlı kemoradyoterapi (KRT) için değerlendirilmesi önerilmektedir (9, 10, 49–52).

cT1-2 N1-2 veya T3 N0-2 ve MRG'de CRM negatif ise neoadjuvan ve adjuvan tedavi ya da total neoadjuvan tedavi (TNT) önerilmektedir (11). Neoadjuvan uzun süreli KRT ya da kısa süreli RT sonrası yeniden evrelendirme yapılır ve cerrahi uygulanır (7–9, 12, 14, 15, 53, 54). Neoadjuvan tedavi öncesi veya sonrası FOLFOX/CAPOX rejimi uygulama yaklaşımı ise TNT olarak adlandırılmaktadır (17). TNT sonrası da hastalara yeniden evrelendirme yapılarak cerrahi uygulanır. Yeniden evrelendirmede; dijital rektal muayenede, MRG'de ve endoskopik değerlendirmede rezidü hastalık olmayan, klinik tam yanıtlı hastalar, multidisipliner ortamda değerlendirilerek, hasta ile ayrıntılı konuşularak yakın takip ile cerrahisiz “bekle gör” yaklaşımı kararı verilebilir (55). Bu yaklaşım için nüks riskini arttıran durumlar henüz yeterince ortaya koyulamamıştır.

cT3 olup MRG'de CRM pozitif veya yakınsa ya da cT4, lokal anrezektabil veya cerrahi yapılamayacak medikal komorbiditeleri olan hastalarda önerilen yaklaşım TNT'dir. TNT ile amaç patolojik tam yanıt ihtimalini arttırmaktır. cT4,N+ hastalarda 5-FU+irinotekan+oksaliptin (FOLFIRINOX) rejimi de tercih edilebilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda, Eylül 2011-Eylül 2021 tarihleri arasında, lokal ileri evre (AJCC 8. baskısına göre evre II-III) rektum adenokarsinomu tanısı ile preoperatif uzun süreli kemoradyoterapi uygulanan hastalar geriye dönük olarak incelendi.

Sağkalımı etkileyebilecek ikinci primer kanser tanısı alan veya FAP sendromu gibi kalıtsal kansere yatkınlık sendromu bulunan, adenokarsinom dışı histolojik primeri olan, cerrahi sonrası makroskobik rezidüsü bulunan (R2 rezeksiyon), pelvik bölge dışına yayılmış hastalık bulgusu olan, kemoradyoterapi sonrası cerrahisiz izleme alınan, kısa süreli veya palyatif amaçlı radyoterapi uygulanan ve planlanan RT tedavisini tamamlamayan hastalar analize dahil edilmedi.

Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Hastanesi Etik Kurulu tarafınca onaylandıktan sonra, tanımlanan kriterlere uygun bulunan 179 hastanın tıbbi kayıtları analiz edildi.

3.2. Radyolojik değerlendirme

Tanı sırasında evreleme amaçlı uygulanmış olan pelvik MR görüntülemelerine ulaşılabilen hastaların tetkikleri, Gazi Üniversitesi Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda görev yapmakta olan deneyimli iki farklı radyolog tarafından yeniden gözden geçirildi.

Primer tümör yerleşim yeri (tümör distalinin anal girimden uzaklığı), kraniokaudal tümör boyutu, T evresi, lenf nodu evresi (lenf nodu metastazı olup olmadığı kısa aks uzunluğunun yanı sıra malign görünüm kriterleri ile birlikte değerlendirilerek belirlendi), LN bölgesi, ayrıca çevresel rezeksiyon marjı (CRM), ektramural vasküler invazyon (EMVI) varlığı gibi bulgular ayrıntılı şekilde incelendi. CRM 1 mm'den yakın ise pozitif kabul edildi. MR görüntülemesi bulunmayan hastalar ise PET-BT ve torakoabdominopelvik BT (TAP-BT) raporları ile evrelendirildi. Mezorektal ve ekstramezorektal (obturator, eksternal ve internal iliak zincir) LNM durumu MRG, PET-BT ve TAP-BT raporları ile birlikte değerlendirildi.

3.3. Tedavi

3.3.1. Neoadjuvan radyoterapi

Supin pozisyonda stabilize edilen, Siemens Somatom Open BT cihazı ile 2-3 mm kesit aralığında BT simülasyon görüntüleri alınan, Varian Medical Systems Eclipse Version 8.6 ve Version 15.6 tedavi planlama sisteminde konturlanan, 3 boyutlu konformal (3BKRT) veya yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) yöntemlerinden biri ile radyoterapi tedavisi Varian Clinac DHX ve Varian TrueBeam Lineer Hızlandırıcı cihazlarında uygulanan hastalar analize dahil edildi.

3 Boyutlu Konformal planlama için hedef volüm tanımlamaları genellikle: Klinik hedef hacim 1 (CTV1); üst sınırı L5-S1 vertebra bileşkesi, alt sınır primer tümör hacminin 3 cm aşağısı veya obturator foramenin altı, yan sınırlar pelvik girimin 1,5 cm laterali, arka sınır sakrumun arkası, ön sınır T3 tümör ise symphysis pubis posterioru, T4 ise anterioru idi. CTV2 ise genellikle primer tümör çevresine her yönde 1-3 cm marj verilerek oluşturulmuştu ([Şekil 3](#)).

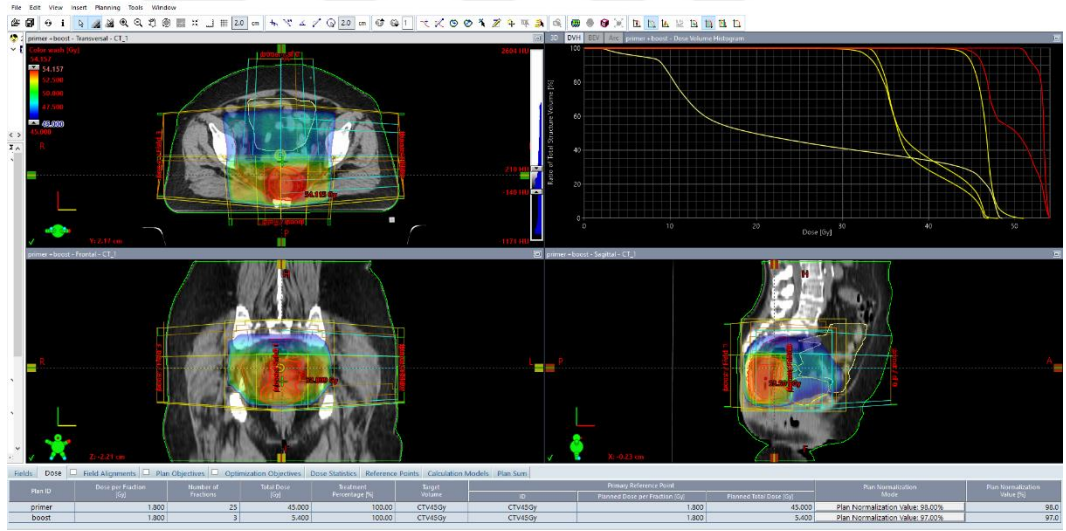
IMRT planlamada hedef volüm tanımlamaları ise genellikle; CTV1: yukarıda L5-S1 seviyesinden başlayarak, alt sınırı primer tümörün minimum 2-3 cm distalini de saracak şekilde pelvik tabana kadar tüm mezorektum ve elektif lenfatik bölgeyi (internal iliak ve obturator lenfatik bölge, presakral bölge, eksternal iliak lenfatiklerin sadece proksimali veya tamamı) dahil edecek şekilde oluşturulmuştu.

CTV2, standart doz olarak tanımladığımız grupta genellikle tüm mezorektumun dahil edildiği boost volümü iken, düşük doz olarak tanımladığımız grupta genellikle primer gross tümör volümüne (GTVp'e) 1 cm ve metastatik lenf nodu gross tümör volümüne (GTVn'ye) 0,5-1 cm marj verilerek oluşturulmuştu. Planlanan hedef hacim (PTV) ise genellikle CTV1'e 0,5-1 cm marj verilerek oluşturulmuştu.

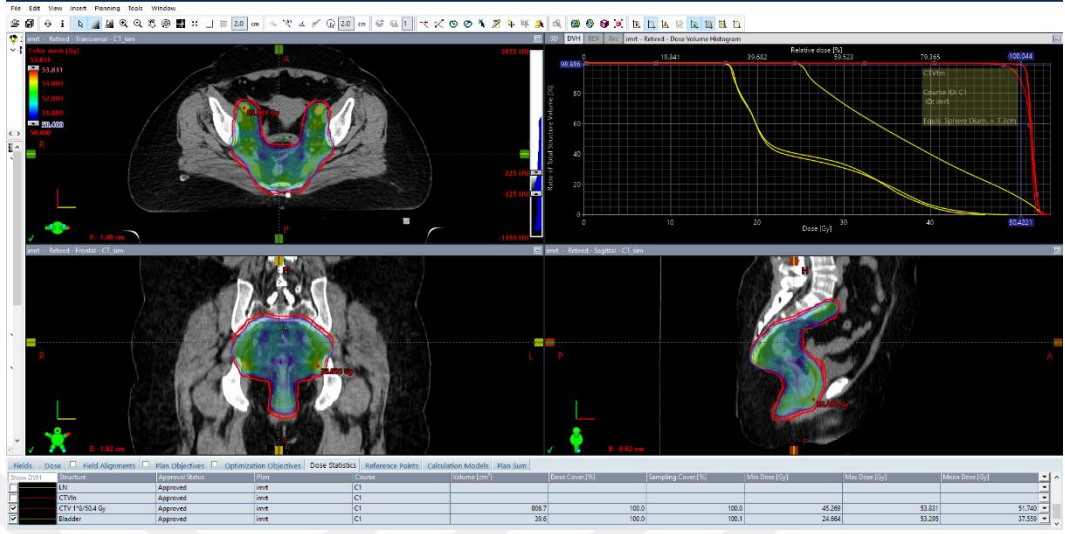
Klinisyenin tercihinine göre uygulanan farklı doz fraksiyonasyon şemalarına göre hastalar iki gruba ayrılmıştır. Güncel kılavuzların önerdiği 25-28 fraksiyonda 45-50,4 Gy toplam doz uygulanmış olan hastalar, standart doz tedavi protokolü olarak kabul edilmiştir (11).

Standart doz tedavi kolunda CTV1 volümüne 2 Gy fraksiyon dozunda 25

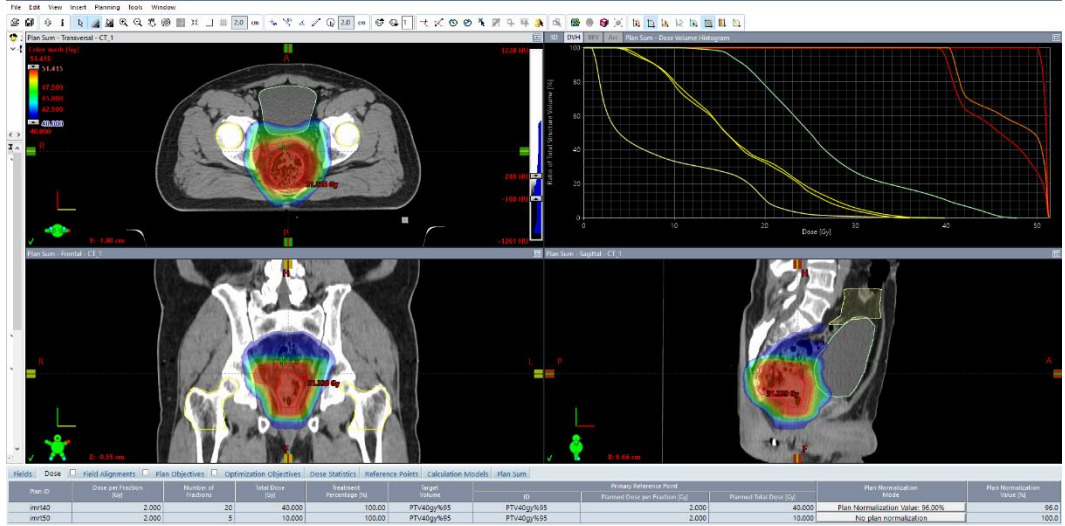
fraksiyonda toplam 50 Gy veya 1,8 Gy/fr dozunda 28 fraksiyonda toplam 50,4 Gy uygulanmıştı (Şekil4). Klinisyenin tercihine bağlı olarak CTV1 volümüne 1,8Gy/fr dozunda 25 fraksiyon toplam 45 Gy RT uygulandıktan sonra CTV2 volümüne 1,8Gy/fr dozunda 3 fraksiyonda 5,4 Gy boost dozu eklenerek toplamda 50,4 Gy RT verilmişti. Azaltılmış doz ile tedavi uygulanan grupta ise CTV1 hacmine 2 Gy fraksiyon dozunda 20 fraksiyonda toplam 40 Gy doz sonrası CTV2 hacmine 2 Gy fraksiyon dozunda 5 fraksiyonda 10 Gy boost eklenerek toplam 50 Gy RT uygulanmıştı (Şekil 5). Genellikle sorumlu klinisyen tarafınca, bu tedavi protokollerinden birisi benimsenmiş olup, hastalar klinisyenlere rastgele dağılmıştı.



Şekil 3. Standart doz konformal plan (boost ile 45Gy+5,4Gy)



Şekil 4. Standart doz IMRT plan (50,4Gy/1,8Gy)



Şekil 5. Düşük doz IMRT plan (boost ile 40Gy +10Gy).

3.3.2. Kemoterapi

Radyoterapi sırasında eş zamanlı intravenöz 5-fluorourasil (425 mg/m² 4 gün süreyle) ve lökovorin (20 mg/m² 4 gün süreyle) veya oral kapesitabin uygulanmıştı. Ameliyattan önce, hastaların bir kısmı ek olarak 1-6 kür kapesitabin +/- oksaliptatin almıştı. Medikal Onkoloji Bilim Dalı tarafından değerlendirilerek, endikasyonu olan hastalara kapesitabin +/- oksaliptatin veya folinik asit + fluorourasil + oksaliptatin kombinasyonu ile postoperatif KT uygulanmıştı.

Ameliyat öncesi ve sonrası uygulanan toplam kemoterapi kür sayısı kapesitabin+oksaliplatin için 6 kür ve Folinik asit + Fluorourasil + Oksaliplatin için 9 kür alan hastalar optimal KT almış kabul edildi.

3.3.3. Cerrahi ve patolojik değerlendirme

Anterior rezeksiyon veya abdominoperineal rezeksiyon uygulanan hastalar analize dahil edildi.

Cerrahi spesmen patolojik olarak mikroskopik tümör çapı, tümör diferansiyasyonu, çıkarılan LN sayısı, metastatik LN sayısı, perirektal tümör depoziti varlığı, CS pozitifliği, LVİ durumu, PNI varlığı, tümör regresyon skoru (Modifiye Ryan şeması), patolojik T ve N evresi açısından değerlendirilmiştir. Cerrahi spesimde tümör tam yanıt ise diferansiyasyon durumu olarak, tanı anındaki kolonoskopik biyopsi sonucu kabul edildi. Pozitif CS, çevresel marjdan 1 mm veya daha az mesafede tümör hücrelerinin varlığı olarak kabul edildi. Neoadjuvan tedavi öncesi radyolojik görüntülemelerdeki T ve N evresine göre tedaviye yanıt durumu tam yanıt (pTY), kısmi yanıt ve yanıtız olarak kategorilendirildi.

3.4. İzlem

Lokal veya uzak rekürrens tanısı için patolojik doğrulama şartı aranmadı. Yükselen serum CEA seviyeleri ve/veya pozitif görüntüleme bulgusu, hastalık nüksü kabul edildi.

3.5. İstatistiksel Analiz

Radyoterapi hedef hacmi içerisinde gerçekleşen tedavi başarısızlığı lokorejyonel nüks, hedef hacim dışında olan herhangi bir başarısızlık ise uzak

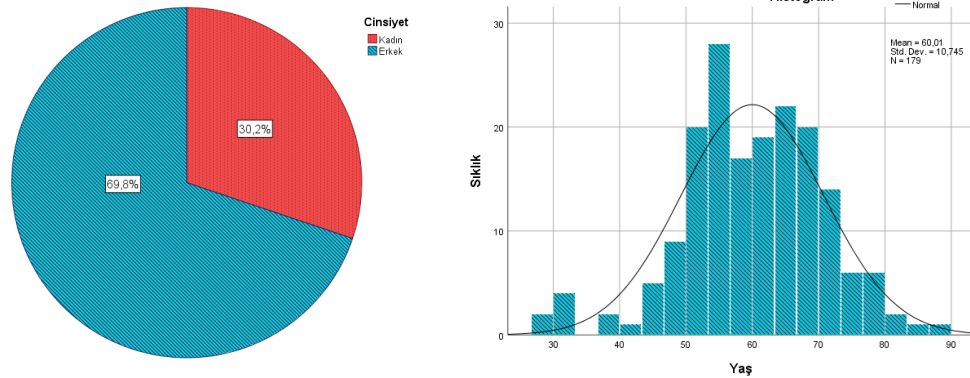
metastaz olarak kabul edildi. Mezorektum içinde ve anastomoz bölgesinde gelişen nüksler lokal nüks, lateral pelvik lenfatik bölgede gelişen nüksler ise pelvik nüks olarak kabul edildi. Kümülatif rekürrens oranları radyoterapi başlangıç tarihinden itibaren ilgilenilen nükse kadar hesaplandı, ilgili nüksten önce ölüm gerçekleşti ise o tarihte sensörlendi. Preoperatif kemoradyoterapi başlangıç tarihinden itibaren, pelvik nükse veya ölüme kadar geçen süre pelvik rekürrenssiz sağkalım; lokorejyonel nükse (lokal ve/veya pelvik) veya ölüme kadar geçen süre, lokorejyonel rekürrenssiz sağkalım; uzak başarısızlık veya ölüme kadar geçen süre, uzak metastazsız sağkalım; herhangi bir nüks veya ölüme kadar geçen süre ise hastalısız sağkalım, herhangi bir nedenle ölüme kadar geçen süre genel sağkalım ve rektum kanserine bağlı ölüme kadar geçen süre kansere özgü sağkalım olarak tanımlandı.

Tanımlayıcı analizler kategorik değişkenlerde sıklık ve yüzde, sürekli değişkenlerde ise ortalama±standart sapma (SS) veya ortanca (minimum-maksimum) değerleri ile sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Kategorik değişkenlerde bağımsız grup karşılaştırmaları χ^2 veya Fisher testleri kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerde ise gruplar yerine göre Student-t testi veya Mann-Whitney *U* testi ile analiz edildi. Ortanca takip süresi ters Kaplan-Meier ile tahmin edildi. Parametrelerin genel sağkalım ve hastalısız sağkalım ile ilişkisi *log rank* testi kullanılarak incelendi. Gruplar arası kümülatif rekürrens oranları Fine and Gray testi ile karşılaştırıldı. Sağkalım hızları Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandı.

Sağkalıma etki eden faktörler Cox regresyon analizi ile araştırıldı. Sağkalımı öngörmedeki bağımsız prediktörler önceki analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak çok değişkenli Cox regresyon modeli ile incelendi. Model uyumu ve dönemsel riskin oransallığı varsayımları rezidüel analizleri ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık için tip-1 hata düzeyi %5 olarak belirlendi. İstatistiksel analizler IBM® SPSS versiyon 29 ve R statistics version 4.3.2 yazılımı kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

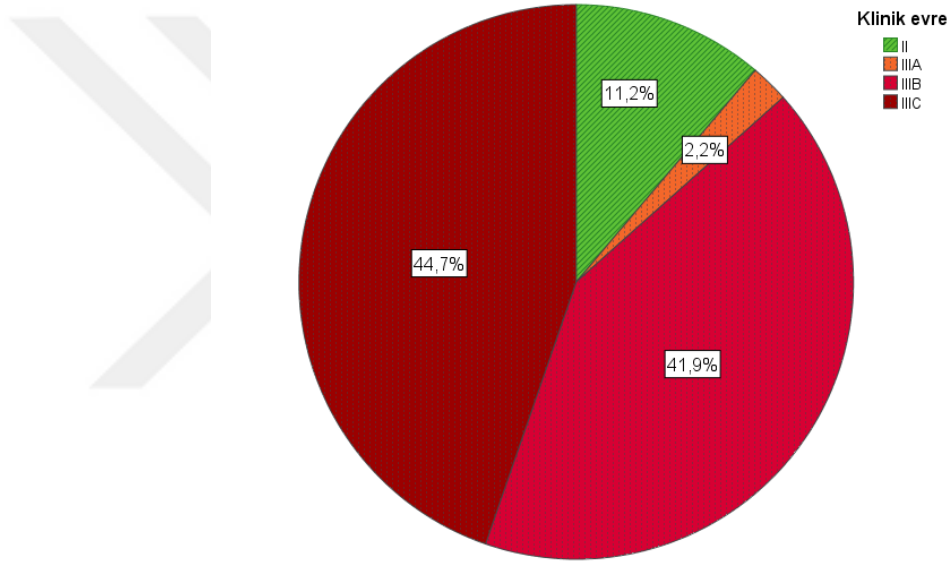
Çalışmaya dahil edilen toplam 179 hastanın 125'i (69.8%) erkek ve 54'ü (30.2%) kadın olup erkek/kadın oranı 2.31 idi. Hastaların yaş ortalaması 60 ± 10.7 yıl olup, 60 yaş ve altında 95 (53.1%) hasta, 60 yaş üzerinde ise 84 (46.9%) hasta vardı (Şekil 6). Erkeklerin yaş ortalaması 60.7 ± 10.6 , kadınların yaş ortalaması 58.4 ± 10.9 idi ($p=0.2$).



Şekil 6. Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet ve yaş dağılımı.

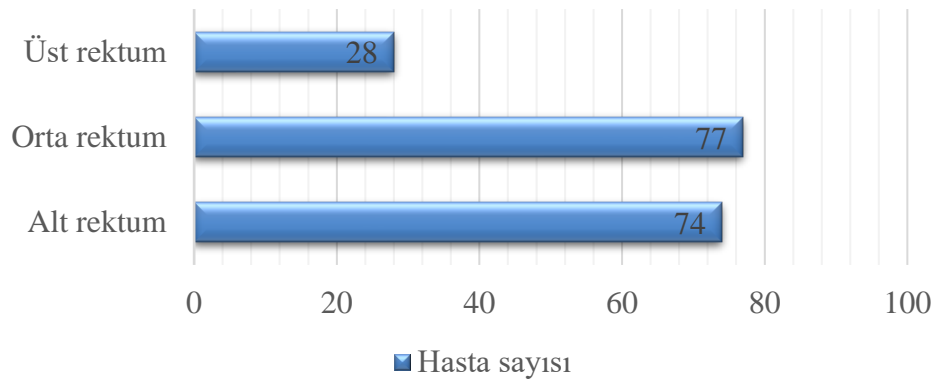
Hastaların 102'si (57%) hem manyetik rezonans görüntüleme (MRG), hem de flor-18 florodeoksiglukoz işaretli pozitron emisyon tomografisi (^{18}F -FDG PET-BT) ile, 57 (31.8%) hasta sadece MRG, 16 (8.9%) hasta sadece ^{18}F -FDG PET-BT, 4 (2.2%) hasta ise sadece bilgisayarlı tomografi (BT) ile evrelendirildi. Tanı anında

hastaların klinik ve radyolojik tümör evresi; dokuzunda (5%) T2, 153'ünde (85.5%) T3, 17'sinde (9.5%) ise T4 idi. Yirmi (11.2%) hastada tanı anında lenf nodu metastazı (LNM) yok iken (cN0), 74 (41.3%) hastada klinik N1, 85 (47.5%) hastada ise klinik N2 hastalık mevcuttu. Hastaların 20'si (11.2%) evre II hastalığa sahipken, 159'u (88.8%) evre III hastalığa sahipti. Klinik evre III olan hastaların 4'ü (2.2%) evre IIIA, 75'i (41.9%) evre IIIB, 80'i (44.7%) ise evre IIIC idi ([Şekil 7](#)).



Şekil 7. Hastaların klinik kanser evreleri.

Primer tümör yerleşim yeri 74 (41.3%) hastada alt rektumda, 77 (43%) hastada orta rektumda, 28 (15.6%) hastada ise üst rektumda idi ([Şekil 8](#)).



Şekil 8. Primer tümör yerleşim yeri.

Radyolojik olarak ölçülen tümör kraniokaudal (KK) tümör boyutu ise ortalama 5.3 (2-14) cm idi. Toplam 126 (70.4%) hastanın başlangıç CEA düzeyi <5 ng/ml iken, 53 (29.6%) hastanın ≥ 5 ng/ml idi. Neoadjuvan tedavi öncesi evreleme amaçlı görüntülemelerde yüz elli dört (86%) hastada mezorektal, 29 (16.2%) hastada ise ekstremezorektal lenf nodu metastazı (EMR-LNM) saptanmıştı. Mezorektal LN'lerinin sayısı ortalama 4 (1-13), boyutu ise ortalama 7 (3-45) mm idi. EMR-LN'lerinin sayısı ise ortalama 2 (1-6), boyutu ortalama 7 (4-17) mm idi. MRG'si elde olunan toplam 159 hastanın 11'inde (6.9%) internal sfinkter tutulumu, 3'ünde (1.9%) eksternal sfinkter tutulumu, 37'sinde (23.3%) MRF tutulumu, 29'unda (18.2%) EMVİ, 41'inde (25.8%) ise CRM pozitifliği saptanmıştı. Hastaların tedavi öncesi bazal demografik, klinik ve radyolojik özellikleri [Tablo 2](#)'de sunulmuştur.

Tanıdan neoadjuvan tedaviye kadar geçen ortalama süre 22 (min-maks; 3-128) gün olmuştu. Çalışmaya dahil edilen hastalardan, 106 (59.2%) hastaya standart doz, 73 (40.8%) hastaya ise düşük doz radyoterapi protokolü uygulanmıştı. Standart doz tedavi grubunda 13 hastaya (%12.3) 50 Gy/25 fr, 78 hastaya (%73.6) 50.4 Gy/28 fr, 15 hastaya (%14.1) 45 Gy/25fr sonrası sıralı boost ile 50,4 Gy/28 fr dozunda RT uygulanmıştı. Radyoterapi tekniği 140 (78.2%) hastada yoğunluk ayarlı, 39 (21.8%) hastada ise 3 boyutlu konformal radyoterapi idi. Radyoterapi başlangıcından bitişine kadar geçen toplam süre ortalama 37 gün (33-65) idi.

Yüz elli bir (84.4%) hastaya radyoterapi ile eşzamanlı kapesitabin, 28 (15.6%) hastaya ise FU-FA (florourasil ve folinik asit) rejimi uygulanmıştı.

Tablo 2. Hastaların bazal demografik, klinik ve radyolojik özellikleri.

Özellikler	Sıklık (%), n=179
Cinsiyet	
Erkek	125 (69.8)
Kadın	54 (30.2)
Yaş, ortalama±SS	60±10.7
≤ 60 yaş	95 (53.1)
> 60 yaş	84 (46.9)
Klinik evre	
Evre II	20 (11.2)
Evre III	159 (88.8)
III A	4 (2.2)
III B	75 (41.9)
III C	80 (44.7)
Klinik T evresi	
T2	9 (5)
T3	153 (85.5)
T4	17 (9.5)
Klinik N evresi	
N0	20 (11.2)
N1	74 (41.3)
N2	85 (47.5)
Evreleme için kullanılan yöntem	
MRG ve ¹⁸ F-FDG PET-BT	102 (57)
MRG	57 (31.8)
¹⁸ F-FDG PET-BT	16 (8.9)
BT	4 (2.2)
Tümör yerleşim yeri	
Alt rektum	74 (41.3)
Orta rektum	77 (43)
Üst rektum	28 (15.6)
Kraniokaudal tümör boyutu, ortanca (min-maks), cm	5.3 (2-14)
≤ 5 cm	88 (49.2)
> 5 cm	91 (50.8)
Başlangıç CEA düzeyi	
< 5 ng/ml	126 (70.4)
≥5 ng/ml	53 (29.6)
Mezorektal lenf nodu metastazı varlığı	154 (86)
Sayısı, ortanca (min-maks), adet	4 (1-13)
Boyutu (kısa aks), ortanca (min-maks), mm	7 (3-45)
Ekstramezorektal lenf nodu metastazı varlığı	29 (16.2)
Sayısı, ortanca (min-maks), adet	2 (1-6)
Boyutu (kısa aks), ortanca (min-maks), mm	7 (4-17)
İnternal sfinkter tutulumu, n=159	11 (6.9)
Eksternal sfinkter tutulumu, n=159	3 (1.9)
Mezorektal fasya tutulumu, n=159	37 (23.3)
Ekstramural vasküler invazyon, n=159	29 (18.2)
Çevresel rezeksiyon marjı, n=159	
Negatif	118 (74.2)
Pozitif	41 (25.8)

BT: bilgisayarlı tomografi, CEA: karsinoembriyonik antijen, ¹⁸F-FDG PET: flor-18 florodeoksiglukoz işaretli pozitron emisyon tomografisi, MRG: manyetik rezonans görüntüleme, SS: standart sapma

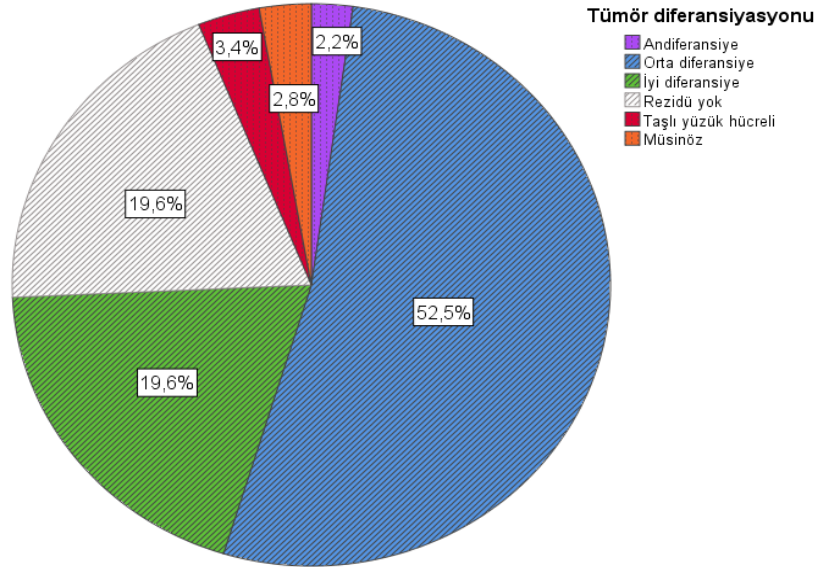
Toplam 26 hastaya kemoradyoterapi bitiminden operasyona kadar geçen sürede ilave kemoterapi uygulanmıştı [23 hastada CAPOX (kapesitabin ve oksaliplatin), 3 hastada kapesitabin]. Toplam 141 hasta adjuvan tedavi almış, bunlardan 75 (53.2%) hastaya CAPOX, 30 (21.3%) hastaya FU-FA, 20 (14.2%) hastaya kapesitabin, 16 (11.3%) hastaya ise FOLFOX (folinik asit, fluorourasil ve oksaliplatin) rejimi uygulanmıştı. Toplam kemoterapi uygulamaları değerlendirildiğinde ise 77 (43%) hastanın optimal kemoterapi aldığı, 70 (39.1%) hastanın suboptimal kemoterapi aldığı, 32 (17.9%) hastanın ise kemoterapi almadığı görüldü (Tablo 3).

Tablo 3. Radyoterapi ve kemoterapi özellikleri.

Özellikler	Sıklık (%), n=179
Tanıdan tedaviye geçen süre, ortanca (min-maks), gün	22 (3-128)
≤ 21 gün	89 (49.7)
> 21 gün	90 (50.3)
Radyoterapi dozu	
Standart doz	106 (59.2)
50 Gy/25 fr	13 (7.3)
50,4 Gy/28 fr	78 (43.6)
45 Gy/25 fr + 5,4 Gy/3 fr boost	15 (8.3)
Düşük doz (40 Gy/20 fr + 10 Gy/5 fr boost)	73 (40.8)
Radyoterapi tekniği	
Yoğunluk ayarlı radyoterapi	140 (78.2)
3 Boyutlu konformal radyoterapi	39 (21.8)
Radyoterapi süresi, ortanca (min-maks), gün	37 (33-65)
Eşzamanlı kemoterapi	
Kapesitabin	151 (84.4)
FU-FA	28 (15.6)
KRT sonrası preoperatif kemoterapi, n=26	
CAPOX	23 (88.5)
Kapesitabin	3 (11.5)
Adjuvan kemoterapi, n=141	
CAPOX	75 (53.2)
FU-FA	30 (21.3)
Kapesitabin	20 (14.2)
FOLFOX	16 (11.3)
Toplam kemoterapi	
Optimal	77 (43)
Suboptimal	70 (39.1)
Kemoterapi almamış	32 (17.9)

FOLFOX: folinik asit, fluorourasil ve oksaliplatin, FU-FA: fluorourasil ve folinik asit, KRT: kemoradyoterapi, CAPOX: kapesitabin ve oksaliplatin.

Hastalarda kemoradyoterapiden operasyona kadar geçen ortalama süre 8.86 (min-maks; 4-25) hafta olmuştur. Yüz elli (83.8%) hastaya aşağı anterior rezeksiyon, 29 (16.2%) hastaya ise abdominal perineal rezeksiyon uygulanmıştır. Postoperatif histopatolojik incelemede tümör diferansiyasyonu 94 (52.5%) hastada orta diferansiyasyon, 35 (19.6%) hastada iyi diferansiyasyon, 4 (2.2%) hastada andiferansiyasyon saptanırken, 6 (3.4%) hastada taşlı yüzük hücreli, 5 (2.8%) hastada ise müsinöz tümör gösterildi. Otuz beş (19.6%) hastada ise rezidü tümör saptanmadı ([Şekil 9](#)).



Şekil 9. Postoperatif histopatolojik inceleme sonuçları.

Rezidü tümör izlenmeyen 35 hastanın kemoradyoterapi öncesi kolonoskopik biyopsi sonuçlarına ulaşılabilen 18 hastadan 2'si taşlı yüzük hücreli, 2'si müsinöz, 8'i orta dereceli diferansiyasyon ve 6'sı iyi diferansiyasyon tümör histolojisinde idi. Diferansiyasyonu bilinen 162 hastanın 143'ü (88.3%) orta veya iyi derecede diferansiyasyon, 19'u (11.7%) kötü diferansiyasyon, taşlı yüzük hücreli, müsinöz veya andiferansiyasyon idi. Histopatolojik incelemede ortalama mikroskopik tümör çapı 2.5 (0.01-8.5) cm idi. Patolojik T evresi 35 (19.6%) hastada T0, 11

(6.1%) hastada Tis veya T1, 49 (27.4%) hastada T2, 78 (43.6%) hastada T3, 6 (3.4%) hastada ise T4 idi. Patolojik T0 olan hastaların 17'si (%23.3) düşük doz, 18'i (%17) standart doz tedavi grubunda idi. Tümör regresyon skoru 65 hastada Modifiye Ryan şeması ile değerlendirilmiş, 12 (18.5%) hastada tam yanıt, 11 (16.9%) hastada tama yakın yanıt, 26 (40%) hastada parsiyel yanıt elde edilmişti. On altı (24.6%) hastada ise tedaviye yanıt alınamamıştı.

Tablo 4. İntraoperatif ve postoperatif özellikler.

Özellikler	Sıklık (%), n=179
KRT'den operasyona geçen süre, ortalanca (min-maks), hafta	8.86 (4-25)
Cerrahi tipi	
Aşağı anterior rezeksiyon	150 (83.8)
Abdominal perineal rezeksiyon	29 (16.2)
Tümör diferansiasyonu	
Orta diferansiye	94 (52.5)
İyi diferansiye	35 (19.6)
Rezidü tümör yok	35 (19.6)
Taşlı yüzük hücreli	6 (3.4)
Müsinöz	5 (2.8)
Az veya andiferansiye	4 (2.2)
Mikroskopik tümör çapı, ortalanca (min-maks), cm	2.5 (0.01-8.5)
Çıkarılan lenf nodu sayısı, ortalanca (min-maks)	15 (1-73)
< 12 adet	63 (35.2)
≥ 12 adet	116 (64.8)
Patolojik T evresi	
T0	35 (19.6)
Tis veya T1	11 (6.1)
T2	49 (27.4)
T3	78 (43.6)
T4	6 (3.4)
Patolojik N evresi	
N0	123 (68.7)
N1	42 (23.5)
N2	14 (7.8)
Tümör regresyon skoru – Modifiye Ryan şeması, n=65	
0 (tam yanıt)	12 (18.5)
1 (tama yakın yanıt)	11 (16.9)
2 (parsiyel yanıt)	26 (40)
3 (yanıtsız)	16 (24.6)
Cerrahi sınırlar pozitifliği	6 (3.4)
Lenfovasküler invazyon	32 (17.9)
Perinöral invazyon	30 (16.8)
Tedavi yanıtı	
Tam yanıt	32 (17.9)
Kısmi yanıt	114 (63.7)
Yanıtsız	33 (18.4)

Çıkarılan LN sayısı ortanca 15 (min-maks; 1-73), ortalama 16.4 idi. Patolojik N evresi ise 123 (68.7%) hastada N0, 42 (23.5%) hastada N1, 14 (7.8%) hastada N2 idi. Patolojik N0 olan hastaların 49'u (%67.1) düşük doz, 74'ü (%69.8) standart doz grubunda idi. Altı (3.4%) hastada CS pozitifliği, 32 (17.9%) hastada LVİ, 30 (16.8%) hastada ise PNI mevcuttu. Neoadjuvan tedaviye yanıt; KRT öncesi görüntülemeadaki T ve N evresinin, patolojik evresine kıyaslanarak değerlendirildiğinde 32 (17.9%) hastada tam yanıt, 114 (63.7%) hastada kısmi yanıt elde edilirken, 33 (18.4%) hastanın ise tedaviye yanıtı olmadığı görüldü ([Tablo 4](#)).

Çalışmamızda neoadjuvan tedavide düşük doz (n=73) ve standart doz (n=106) radyoterapi uygulanan hastaların bazal demografik, klinik ve radyolojik özellikleri karşılaştırıldı. Gruplar arasında cinsiyet (p=0.512); yaş (p=0.798); klinik evre (p=0.513); primer tümör lokalizasyonu (üst/orta/alt rektum, p=0.837); başlangıç CEA düzeyi (< ve > 5 ng/ml, p=0.124); KK tümör boyutu (p=0.875), mezorektal (p=0.932) veya ekstremezorektal (p=0.114) LN metastazı, internal (p=0.853) veya eksternal (p=0.282) sfinkter tutulumu, MRF tutulumu (p=0.869), CRM pozitifliği (p=0.707); tanıdan tedaviye kadar geçen süre (p=0.618); KRT'den operasyona kadar geçen süre (p=0.089); mikroskopik tümör çapı (p=0.312); çıkarılan LN sayısı (p=0.586); tümör diferansiyasyonu (orta/iyi/andiferansiye, p=0.980); patolojik T sınıfı (pT0/Tis/T1/T2 ve pT3/T4, p=0.521); patolojik N evresi (pN0 ve pN1/N2, p=0.703); patolojik CS pozitifliği (p=0.689); LVİ (p=0.242); PNI (p=0.260); neoadjuvan tedavi yanıtı (p=0.502) ve neoadjuvan ve adjuvan toplam KT uygulaması (p=0.862) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

Tablo 5. Düşük doz ve standart doz radyoterapi uygulanan hastaların demografik, klinik ve radyolojik özelliklerinin karşılaştırılması.

Parametreler, n (%)	Düşük doz, n=73	Standart doz, n=106	p değeri
Erkek cinsiyet	49 (67.1)	76 (71.7)	0.512
Yaş, ortalama±SS, yıl	60.2±11.3	59.8±10.4	0.798
Klinik evre			
Evre II	8 (11)	12 (11.3)	0.513
Evre IIIA	2 (2.7)	2 (1.9)	
Evre IIIB	26 (35.6)	49 (46.2)	
Evre IIIC	37 (50.7)	43 (40.6)	
Tümör yeri			
Alt rektum	31 (42.5)	43 (40.6)	0.837
Orta rektum	32 (43.8)	45 (42.5)	
Üst rektum	10 (13.7)	18 (17)	
Başlangıç CEA düzeyi			
< 5 ng/ml	56 (76.7)	70 (66)	0.124
≥ 5 ng/ml	17 (23.3)	36 (34)	
KRT öncesi radyolojik;			
Kraniokaudal tümör boyutu*, cm	5.5 (2.5-14)	5 (2-10.3)	0.875
Mezorektal LNM	63 (86.3)	91 (85.8)	0.932
Ekstramezorektal LNM	8 (11)	21 (19.8)	0.114
İnternal sfinkter tutulumu	4 (6.5)	7 (7.2)	0.853
Eksternal sfinkter tutulumu	0 (0)	3 (3.1)	0.282
Mezorektal fasya tutulumu	14 (22.6)	23 (23.7)	0.869
Ekstramural vasküler invazyon	17 (27.4)	12 (12.4)	0.017
Pozitif çevresel rezeksiyon marjı	17 (27.4)	24 (24.7)	0.707
Tanıdan tedaviye geçen süre*, gün	21 (4-101)	22 (3-128)	0.618
Toplam radyoterapi süresi*, gün	35 (33-43)	39 (33-65)	<0.001
KRT'den operasyona geçen süre*, hafta	9.4 (4-25)	8.7 (4-18)	0.089
Mikroskopik tümör çapı*, cm	2.25 (0.01-8.5)	2.5 (0.02-7.4)	0.312
Çıkarılan LN sayısı*	16 (2-56)	14 (1-73)	0.586
Tümör diferansiasyonu			
Orta diferansiye	36 (64.3)	58 (65.9)	0.980
İyi diferansiye	14 (25)	21 (23.9)	
Andiferansiye/müsinöz/taşlı yükük	6 (10.7)	9 (10.2)	
Patolojik T evresi			
T0	17 (23.3)	18 (17)	0.521
Tis / T1 / T2	22 (30.1)	38 (35.8)	
T3 / T4	34 (46.6)	50 (47.2)	
Patolojik N evresi			
N0	49 (67.1)	74 (69.8)	0.703
N1 / N2	24 (32.9)	32 (30.2)	
Cerrahi sınır pozitifliği	3 (4.1)	3 (2.8)	0.689
Lenfovasküler invazyon	16 (21.9)	16 (15.1)	0.242
Perinöral invazyon	15 (20.5)	15 (14.2)	0.260
Tedavi yanıtı			
Tam yanıt	16 (21.9)	16 (15.1)	0.502
Kısmi yanıt	44 (60.3)	70 (66)	
Yanıtız	13 (17.8)	20 (18.9)	
Toplam kemoterapi			
Optimal	33 (45.2)	44 (41.5)	0.862
Suboptimal	28 (38.4)	42 (39.6)	
Kemoterapi almamış	12 (16.4)	20 (18.9)	

*Ortanca (min-maks) ile ifade edilmiştir. KRT: kemoradyoterapi, LN: lenf nodu, LNM: lenf nodu metastazı, MRG: manyetik rezonans görüntüleme

Düşük doz RT uygulanan grupta EMVİ oranı standart doz uygulanan gruba göre anlamlı derecede daha yüksekti (27.5% ve 12.4%, $p=0.017$). Düşük doz RT grubunda toplam radyoterapi süresi ortanca 35 (33-43) gün iken, standart doz grubunda 39 (33-65) gün idi ($p<0.001$, [Tablo 5](#)). Tüm grupta ortanca takip süresi hayatta kalan hastalarda 69 (59.9-78.3) ay idi. Standart ve düşük doz RT grupları arasında takip süreleri açısından anlamlı fark vardı [sırasıyla ortanca 86.7 ± 3.7 ay ve 51.1 ± 4 ay, $p<0.001$].

4.1. Rekürrens Oranları

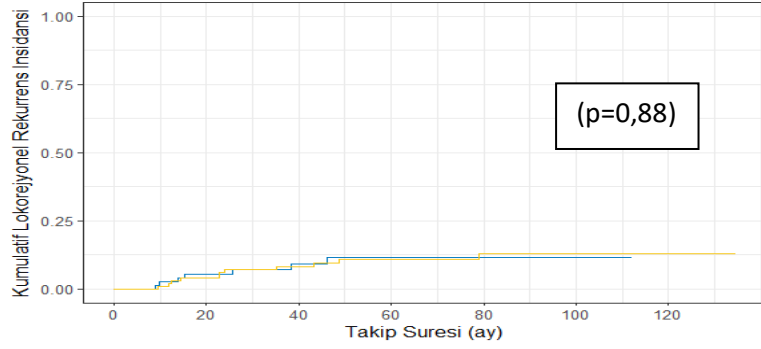
Takip süresince toplam 17 (9.5%) hastada lokal nüks, 8 (4.5%) hastada ise pelvik nüks, toplam 18 hastada (%10) pelvik ve/veya lokal nüks (lokorejyonel nüks) gelişti. Düşük doz uygulanan grupta ($n=73$) lokorejyonel nüks (LRR) gelişen 7 hasta (9.6%) varken, standart doz grubunda ($n=106$) ise 11 (10.4%) hasta vardı. LRR gelişen 18 hastanın 10'u alt rektum yerleşimli idi. Onbir hastada LRR'den önce veya sonra uzak metastaz da gelişmişti. Patolojik tam yanıtli (pTY) olan 32 hastanın 3'ünde (%9), parsiyel yanıtli olan 114 hastanın 6'sında (%5.3) ve yanıtli olmayan 33 hastanın 9'unda (%27.3) LRR gelişti. Pelvik rekürrens yaşayan 8 hastanın hepsi tedavi öncesi radyolojik evre III hastalardı ve 6 hastada ekstremiteler LN pozitif idi, EMRLN negatif olan 2 hastanın 1'i standart 1'i düşük doz kolunda idi. Bu hastalardan pelvik rekürrens gelişmesinden önce veya sonra 5'inde uzak metastaz, 7'sinde lokal rekürrens gelişti, 1 hastada (0.5%) tek başına pelvik rekürrens görüldü, 2 hastada ise uzak metastaz geliştikten 2 ve 5 sene sonra pelvik rekürrens izlendi. Sadece pelvik rekürrens gelişen 1 hasta standart doz kolunda idi. Uzak metastaz olmadan LRR yaşayan 7 hastanın 2'si standart kolda, 5'i düşük doz

kolunda idi. Düşük doz grubunda 13 hastada (%17,8), standart doz grubunda ise 25 (23,6%) hastada toplam 38 (%21,2) hastada uzak metastaz gelişti. Hem uzak metastaz hem LRR yaşayan 11 hastanın 2'si düşük doz, 9'u standart doz kolunda idi. Sadece lokal nüks yaşayan 4 (2.2%) hastanın 3'ü düşük doz, 1'i standart doz grubunda idi. Sadece uzak metastaz yaşayan 27 (15%) hasta olmuştu. İzlemde 43 (24%) hastada ise ölüm gerçekleşmişti bu hastaların 29'u (16.2) rektum kanserine bağlı ölüm idi. Ölüm gerçekleşen hastalardan 15'i (20,5%) düşük doz grubunda, 28'i (26,4%) standart doz uygulanan kolda yer alıyordu. Rektum kanserine bağlı ölen hastalardan ise 9'u (12,3%) düşük doz, 17'si (16%) standart doz kolunda idi ([Tablo 6](#)). İki, 3 ve 5 yıllık kümülatif LRR oranları sırasıyla düşük doz grubunda %5.5 (n=4), %6.8 (n=5) ve %9.6 (n= 7), standart doz grubunda ise %5.7 (n= 6) %7.5 (n= 8) ve %9.4 (n= 10) idi (p=0,88; [Şekil 10](#)). Kümülatif pelvik nüks oranları ise 3 yılda düşük doz grubunda %1,4 (n= 1), standart doz grubunda %2,8 (n= 3), 5 yılda sırasıyla %2,7 (n=2) ve %4,7 (n=5) idi (p=0,36; [Şekil 11](#)). Düşük doz grubunda 3 ve 5 yıllık kümülatif uzak metastaz oranları sırasıyla %15 ve %17.9, standart doz grubunda ise %17.8 ve %22.6 idi (p=0.37, [Şekil 12](#)).

Tablo 6. Rekürrens ve ölüm oranları.

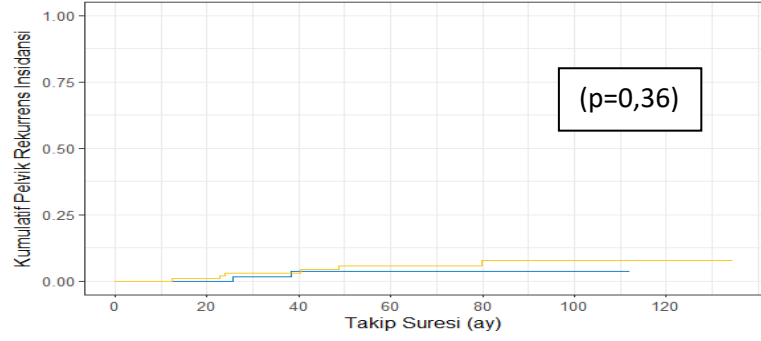
Parametreler, n (%)	Toplam n=179, (%)	Düşük doz RT n=73, (%)	Standart doz RT n=106, (%)
Lokorejyonel rekürrens	18 (10)	7 (9.6)	11 (10.4)
Pelvik rekürrens	8 (4.5)	2 (2.7)	6 (5.7)
Uzak metastaz	38 (21.2)	13 (17.8)	25 (23.6)
Uzak+LRR	11 (7.3)	2 (2.7)	9 (8.5)
Sadece lokal nüks	4 (2.2)	3 (4.1)	1 (0.9)
Sadece pelvik nüks	1 (0.5)	0 (0)	1 (0.9)
Sadece uzak metastaz	27 (15)	11 (15)	16 (15)
Ölüm (toplam)	43 (24)	15 (20.5)	28 (26.4)
Kansere bağlı ölüm	26 (14.5)	9 (12.3)	17 (16)

LRR: Lokorejyonel Rekürrens, RT: radyoterapi.



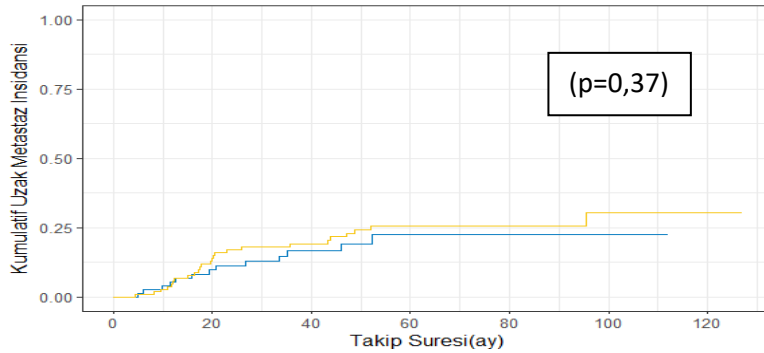
		Düşük Doz						
At Risk	73	65	43	21	7	3	0	
Events	0	4	6	7	7	7	7	
		Standart Doz						
At Risk	106	94	73	58	43	17	5	
Events	0	4	8	10	11	11	11	

Şekil 10. Kümülatif Lokorejyonel Rekürrens İnsidansı.



		Düşük Doz						
At Risk	73	68	43	21	7	3	0	
Events	0	0	2	2	2	2	2	
		Standart Doz						
At Risk	106	96	76	58	43	17	5	
Events	0	1	3	5	6	6	6	

Şekil 11. Kümülatif Pelvik Rekürrens İnsidansı.

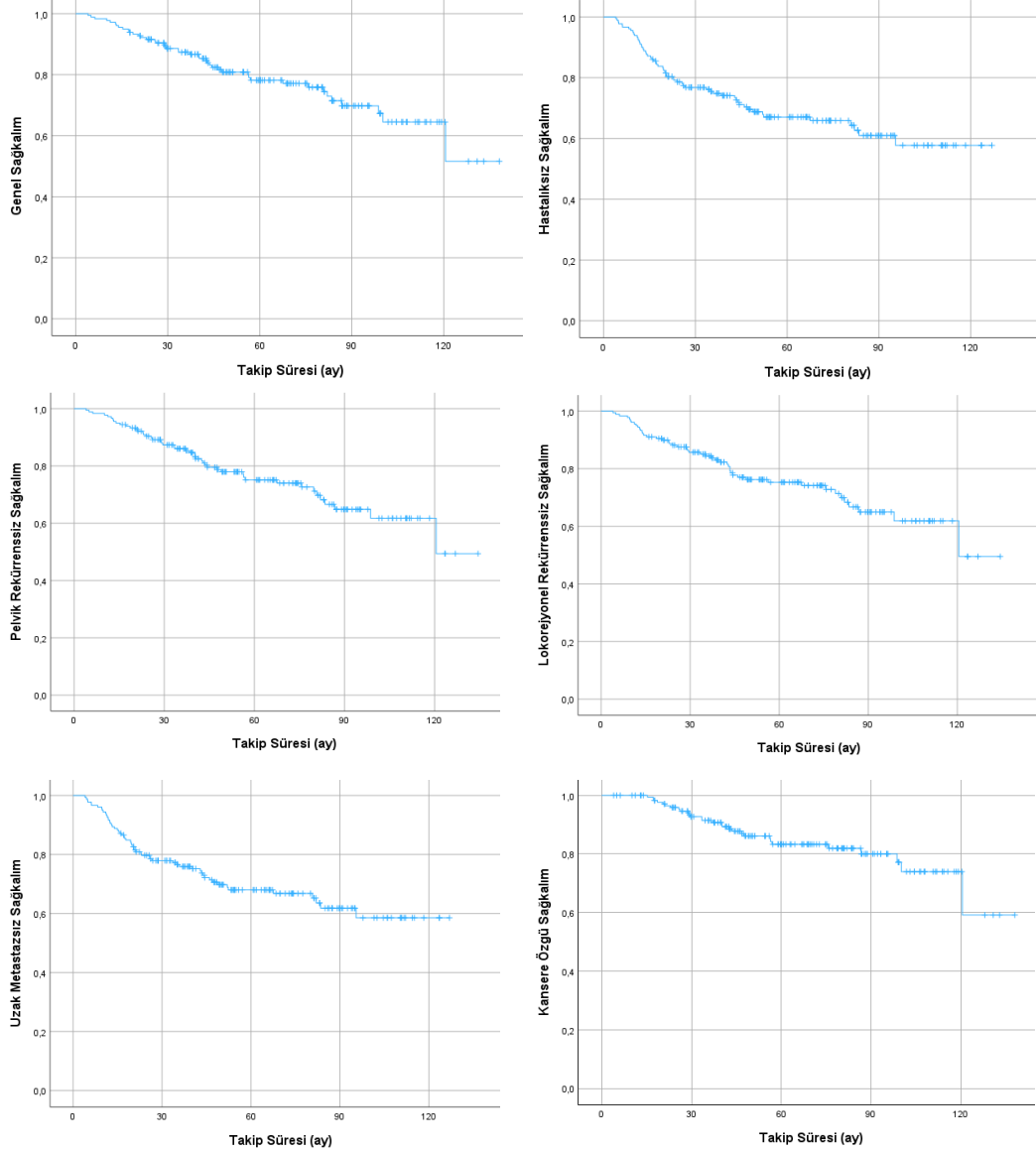


		Düşük Doz						
At Risk	73	62	37	17	6	3	0	
Events	0	7	11	13	13	13	13	
		Standart Doz						
At Risk	106	85	67	51	38	14	3	
Events	0	14	19	24	24	25	25	

Şekil 12. Kümülatif Uzak Metastaz İnsidansı.

4.2. Sağkalım analizleri

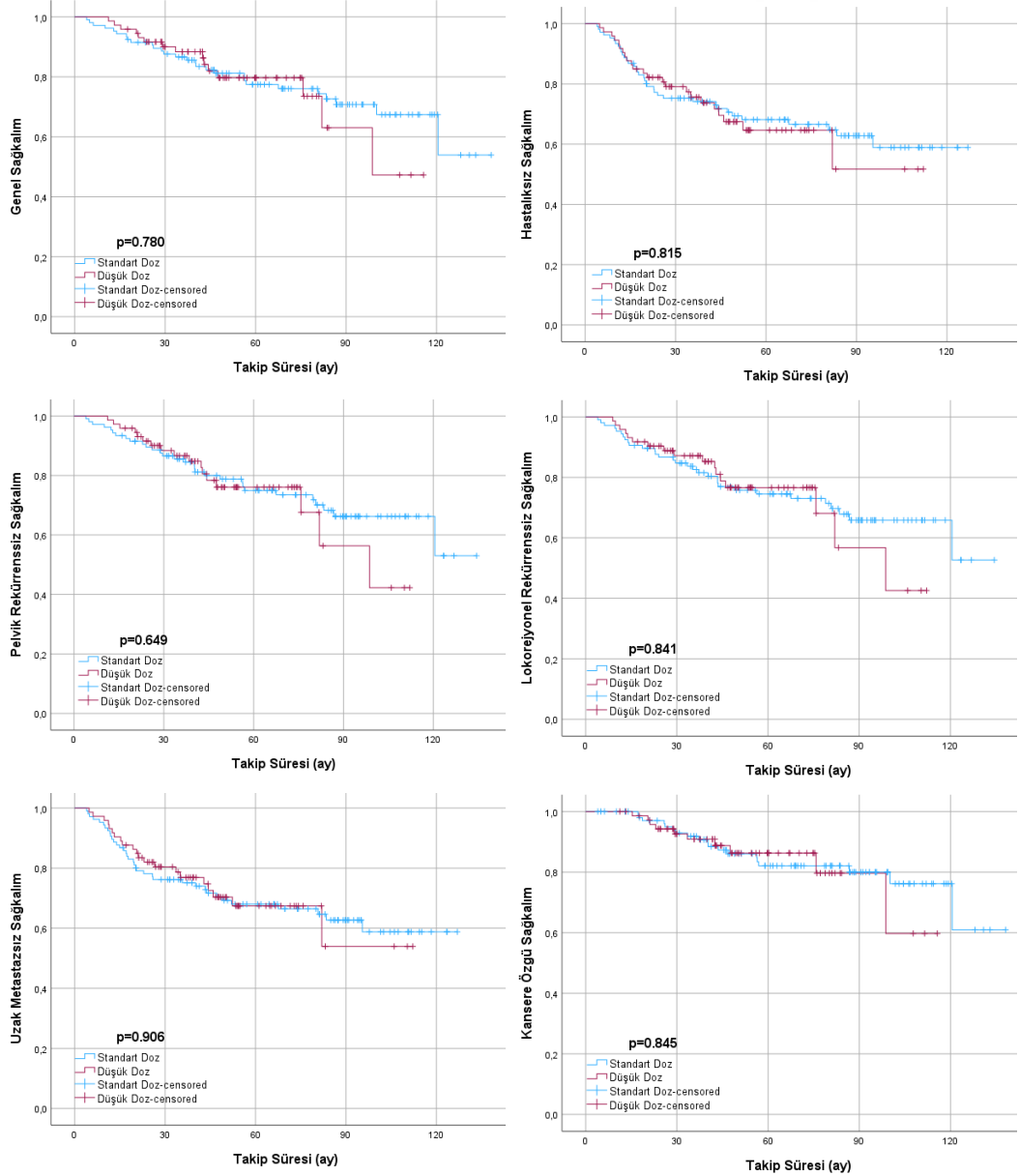
Çalışmamızda ortalama sağkalım sürelerine ulaşılamadı. Tüm grupta 5 yıllık oranlar genel sağkalım (GSK) için 78.2%, hastalısız sağkalım (HSK) için 67%, pelvik rekürrensiz sağkalım için (PRSK) 75.1%, lokorejyonel rekürrensiz sağkalım (LRRS) için 75.3%, uzak metastazsız sağkalım (UMSK) için 68% ve kansere özgü sağkalım için %83.3 idi. Tüm grupta sağkalımların Kaplan Meier eğrileri [Şekil 13](#)'te sunulmuştur.



Şekil 13. Sağkalım eğrileri.

4.2.1. Sağkalımlar ile RT Dozu İlişkisi

Yapılan analizlerde, uygulanan radyoterapi dozu (düşük doz ve standart doz) ile PRSK (ortanca $98.7 \pm 18,5$ ay ve VU, $p=0.649$), LRRS (ortanca $98,7 \pm 18.5$ ay ve VU, $p=0.841$), UMSK ($p=0.906$), GSK ($p=0.780$), HSK ($p=0.815$), kansere özgü sağkalım ($p=0.845$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Şekil 14).



Şekil 14. RT doz grupları ve sağkalım eğrileri.

Düşük doz radyoterapi kolunda 5 yıllık PRSK 76.1% iken, standart kolda 75% idi (HR: 0.962, 95% GA: 0.496-1.866, p=0.910). Üç ve 5 yıllık kansere özgü sağkalım oranları düşük doz radyoterapi kolunda sırasıyla %90.9 ve 86.3% iken, standart kolda %91.8 ve 82.1% idi (HR: 0.957, 95% GA: 0.443-2.068, p=0.911).

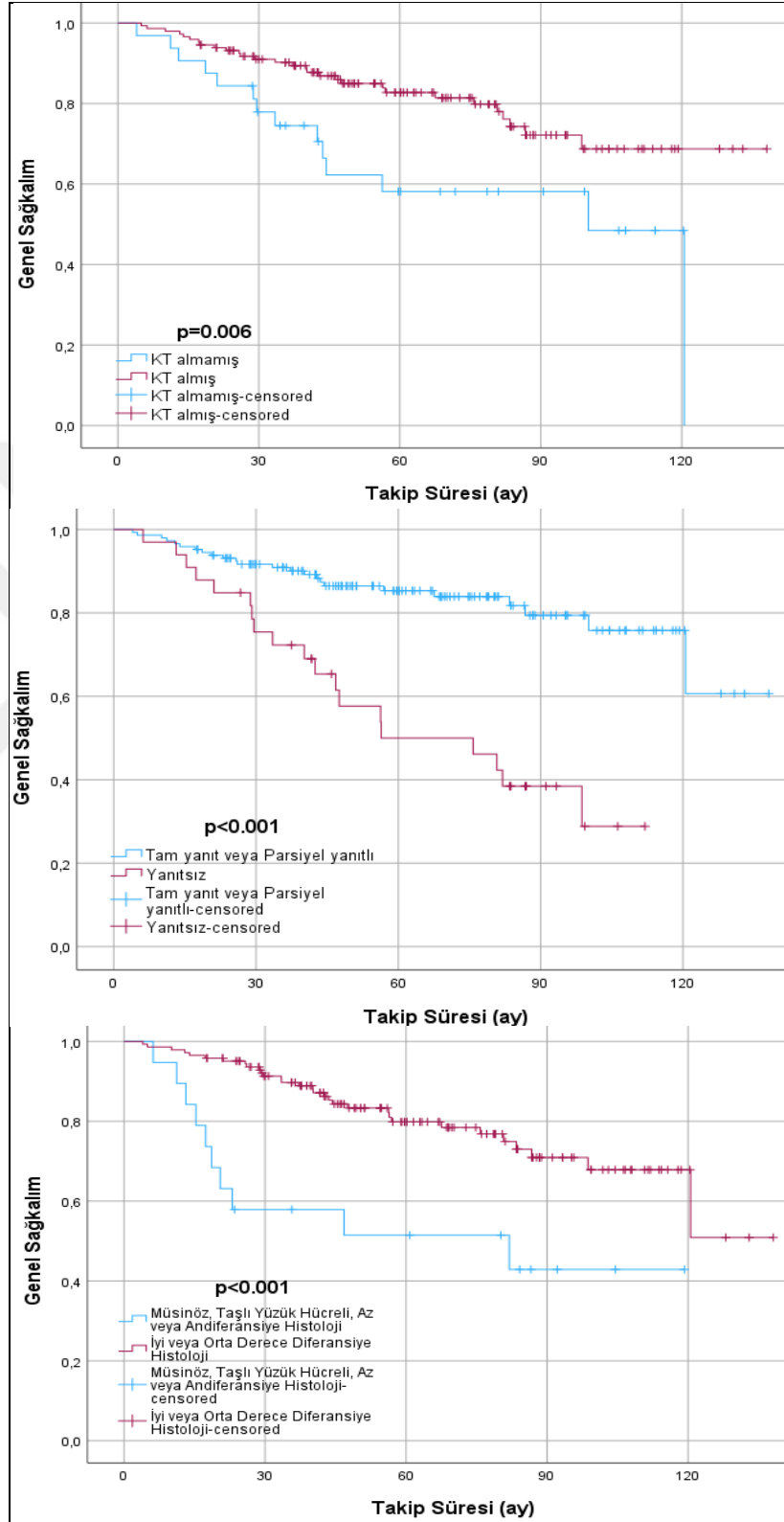
4.2.2. Genel sağkalım

Yapılan analizlerde ortanca sağkalım verilerine ulaşamamakla (VU) birlikte, GSK tüm grupta ortalama 105.5 ay, 2 ve 5 yıllık GSK oranı %91.6 ve %78.2 idi. Tedavi gruplarına göre bakıldığında, düşük doz radyoterapi kolunda 2 ve 5 yıllık GSK oranı %91.7 ve %79.7, standart kolda ise %91.5 ve %77,4 idi (HR:1.096, 95%GA:0.575-2.092, p=0.780).

Çalışmamızda GSK ile ilişkili demografik, klinik, radyolojik ve histopatolojik parametreler *log rank* testi ile incelendi. Cinsiyet (p=0.162), klinik evre (III ve II, p=0.323), primer tümör lokalizasyonu (alt ve orta/üst, p=0.376), KK tümör boyutu (> ve ≤ 5 cm, p=0.430), başlangıç CEA düzeyi (< ve > 5 ng/ml, p=0.143), MR-LNM varlığı (p=0.339), EMR-LNM varlığı (p=0.938), internal sfinkter tutulumu (p=0.902), eksternal sfinkter tutulumu (p=0.722), MRF tutulumu (p=0.862), EMVİ varlığı (p=0.182), MRG'de CRM pozitifliği (p=0.666), tanıdan KRT başlamasına kadar geçen süre (> ve ≤ 21 gün, p=0.177), RT dozu (düşük doz ve standart doz, p=0.780), RT süresi (> ve ≤ 37 gün, p=0.291), RT yöntemi (IMRT ve 3BKRT, p=0,721), KRT bitiş tarihinden operasyona kadar geçen süre (> ve ≤ 8 hafta, p=0.939), mikroskopik tümör çapı (> ve ≤ 2 cm, p=0.175) ve çıkarılan LN sayısı (> ve ≤ 12 adet, p=0.472) ile GSK arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Tanı anında yaşın 60'ın üzerinde olması (ortanca 120.5±14.7 ay,

p=0.020), az veya andiferansiye, müsinöz, taşlı yüzük hücreli tümör histolojisi (ortanca 82±49.2 ay, p<0.001), pT3/T4 (ortanca 120.5±22.4 ay, p=0.001), pN1/N2 (p=0.01), patolojik CS pozitifliği (29.1±19 ay, p=0.015), LVİ olması (98.7±25 ay, p=0.004), PNİ olması (56.9±7.5 ay, p<0.001), neoadjuvan tedaviye yanıtızsızlık (56.4±20.3 ay, p<0.001) ve optimal KT uygulanmaması (120.5±17.3 ay ve VU, p=0.031) azalmış GSK süreleri ile ilişkili bulundu.

Tek değişkenli Cox regresyon analizlerinde yaşı 60'ın üzerinde olması (HR:2.033, 95%GA:1.102-3.751, p=0.023), orta veya iyi diferansiye tümör histolojisi olmaması (HR:3.149, 95%GA:1.535-6.456, p=0.002), pT3/T4 tümör (HR:2.728, 95%GA:1.439-5.173, p=0.002), pN1/N2 (HR:2.168, 95%GA:1.190-3.948, p=0.011), CS pozitifliği (HR:3.876, 95%GA:1.191-12.612, p=0.024), LVİ olması (HR:2.555, 95%GA:1.325-4.924, p=0.005), PNİ olması (HR:3.665, 95%GA:1.947-6.902, p<0.001), parsiyel veya tam yanıtla kıyasla neoadjuvan tedaviye yanıtızsızlık (HR:3.949, 95%GA:2.146-7.266, p<0.001) ve suboptimal veya optimal KT uygulanmasına kıyasla hiç KT uygulanmamasının (HR:2.377, 95%GA:1.254-4.506, p=0.008) genel mortalite riskini istatistiksel olarak anlamlı derecede artırdığı ortaya konuldu. Belirtilen faktörlerin dahil edildiği çoklu regresyon modelinde ise yaşı 60'ın üzerinde olması (HR:2.031, 95%GA:1.001-4.124, p=0.05), tümör diferansiyasyonu (HR:5.233, 95%GA:2.302-11.899, p<0.001), CS pozitifliği (HR:4.066, 95%GA:1.128-14.655, p=0.032), neoadjuvan tedaviye yanıtızsızlık (HR:4.813, 95%GA:1.600-14.473, p=0.005) ve KT uygulanmamasının (HR:3.188, 95%GA:1.526-6.658, p=0.002) GSK için bağımsız prediktörler olduğu gösterildi ([Şekil 15](#), [Tablo 7](#)).



Şekil 15. Tümör diferansiyasyonu, tedavi yanıtı ve KT uygulaması ile genel sağkalım ilişkisi.

Tablo 7.Genel Sağkalımı Etkileyen Faktörler – Tek değişkenli ve Çok değişkenli Cox regresyon analizi.

Risk faktörleri	GSK Tek Değişkenli			GSK Çok Değişkenli		
	HR	95% GA	<i>p</i> değeri	HR	95% GA	<i>p</i> değeri
Erkek cinsiyet	1.679	0.805-3.504	0.167	-	-	-
>60 Yaş	2.033	1.102-3.751	0.023	2.031	1.001-4.124	0.05
Klinik evre III *	1.795	0.554-5.815	0.329	-	-	-
Alt rektum yerleşimi*	1.313	0.717-2.404	0.377	-	-	-
KK tümör boyutu >5 cm*	0.784	0.429-1.436	0.431	-	-	-
Andiferansiye tümör	3.149	1.535-6.456	0.002	5.233	2.302-11.899	<0.001
Başlangıç CEA > 5ng/ml	1.588	0.851-2.962	0.146	-	-	-
MR-LNM varlığı*	1.647	0.587-4.623	0.343	-	-	-
EMR-LNM varlığı*	0.976	0.521-1.827	0.938	-	-	-
İnternal sfinkter tutulumu*	0.914	0.219-3.817	0.902	-	-	-
Eksternal sfinkter tutulumu*	1.432	0.196-10.460	0.723	-	-	-
MRF tutulumu*	1.069	0.506-2.257	0.862	-	-	-
EMVİ pozitifliği*	1.706	0.772-3.769	0.187	-	-	-
CRM pozitifliği*	1.162	0.586-2.303	0.667	-	-	-
Tanı-KRT arası süre(>21gün)	0.658	0.357-1.214	0.180	-	-	-
Düşük doz radyoterapi (Standart doza göre)	1.096	0.575-2.092	0.780	1.034	0.521-2.051	0.925
RT süresi (>37 gün)	0.720	0.391-1.327	0.293	-	-	-
IMRT/3BKRT	0.885	0.452-1.732	0.722	-	-	-
Operasyona kadar geçen süre (>8 hafta)	1.024	0.555-1.890	0.939	-	-	-
Mikroskopik tümör çapı(>2cm)	1.512	0.828-2.761	0.178	-	-	-
Çıkarılan LN sayısı (≥12)	1.267	0.664-2.417	0.473	-	-	-
Patolojik T3/T4	2.728	1.439-5.173	0.002	0.847	0.344-2.084	0.717
Patolojik N1/N2	2.168	1.190-3.948	0.011	0.665	0.227-1.950	0.457
CS pozitifliği	3.876	1.191-12.612	0.024	4.066	1.128-14.655	0.032
LVİ	2.555	1.325-4.924	0.005	1.569	0.674-3.652	0.296
PNİ	3.665	1.947-6.902	<0.001	1.993	0.974-4.077	0.059
Tedaviye yanıtızsızlık	3.949	2.146-7.266	<0.001	4.813	1.600-14.473	0.005
KT uygulanmaması	2.377	1.254-4.506	0.008	3.188	1.526-6.658	0.002

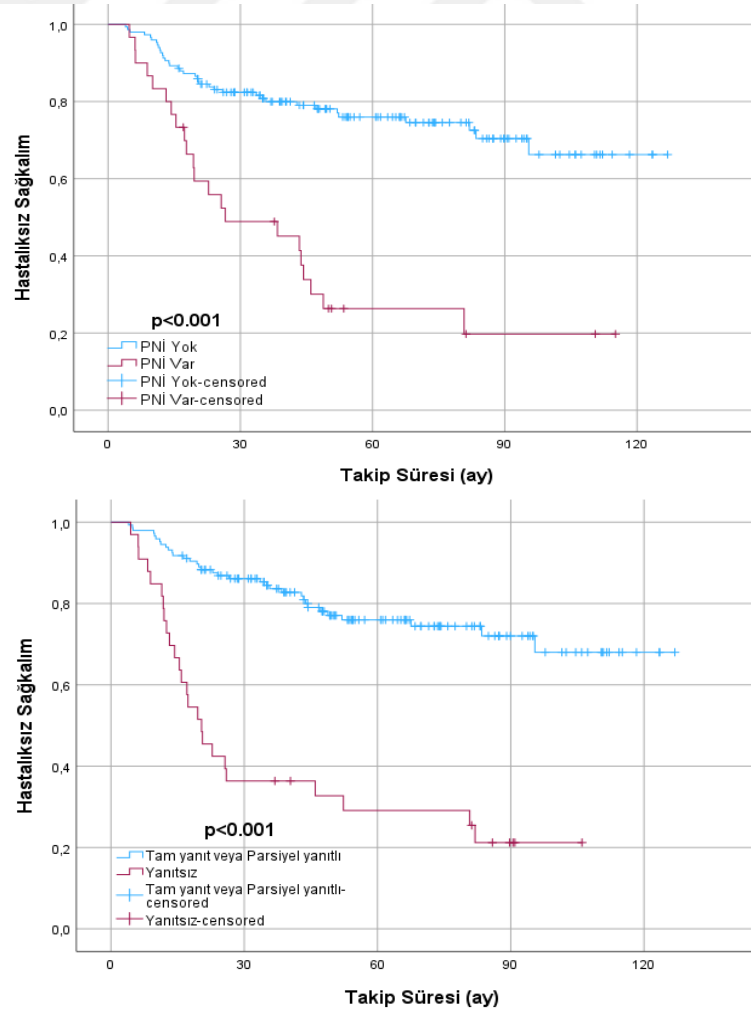
*:Radyolojik değerlendirme ile, 3BKRT: 3 boyutlu konformal radyoterapi, CEA: Karsinoembriyjenik Antijen, CRM: Çevresel Rezeksiyon Marjı, CS: Cerrahi sınır, EMR-LNM: Ekstramezorektal lenf nodu metastazı, EMVİ: Ekstramural Vasküler İnvazyon, HR: Hazard Oranı, GA: Güven Aralığı, KK: Kraniokaudal, KT: Kemoterapi, KRT: Kemoradyoterapi, LN: Lenf Nodu, LNM: Lenf Nodu Metastazı, LVİ: Lenfovasküler İnvazyon, MRF: Mezorektal Fasya, MR-LNM: Mezorektal lenf nodu metastazı, PNİ: Perinöral İnvazyon, RT: Radyoterapi

4.2.3. Hastalısız sağkalım

Ortanca sağkalım verilerine ulaşılamamakla birlikte, 2 ve 5 yıllık HSK'lar sırasıyla tüm grupta %79.2 ve %67, düşük doz grubunda %82.1 ve %64.6, standart doz grubunda ise %77.2 ve %68.1 idi (HR:1.065, 95%GA:0.627-1.810, p=0.815). pTY olan hastalarda 5 yıllık HSK oranı %82.8, parsiyel yanıt olan hastalarda %74.2 ve yanıtısız olan hastalarda ise %29.1 idi (p<0.001).

Çalışmamızda HSK ile ilişkili demografik, klinik, radyolojik ve histopatolojik parametreler *log rank* testi ile incelendi. Tanı yaşı (> ve ≤ 60 yaş, p=0.145), primer tümör lokalizasyonu (alt ve orta/üst, p=0.194), KK tümör boyutu (> ve ≤ 5 cm, p=0.293), tümör diferansiyasyonu (p=0.051), başlangıç CEA düzeyi (< ve > 5 ng/ml, p=0.386), klinik evre III (evre II'ye kıyasla, p=0.067), MR-LNM varlığı (p=0.056), EMR-LNM (p=0.315), internal (p=0.685) ve eksternal sfinkter tutulumu (p=0.989), MRF tutulumu (p=0.419), EMVİ (p=0.290), radyolojik CRM pozitifliği (p=0.434), tanıdan KRT'ye kadar geçen süre (> ve ≤ 21 gün, p=0.883), RT dozu (düşük doz ve standart doz, p=0.815), RT yöntemi (IMRT ve 3BKRT, p=0.274), RT süresi (> ve ≤ 37 gün, p=0.653), KRT'den operasyona kadar geçen süre (> ve ≤ 8 hafta, p=0.453), operasyon türü (APR ve LAR, p=0.127), mikroskopik tümör çapı (> ve ≤ 2 cm, p=0.234), çıkarılan LN sayısı (> ve ≤ 12 adet, p=0.485), patolojik CS pozitifliği (p=0.171) ve KT uygulanmaması (p=0.093) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmazken, erkek cinsiyet (p=0.028), pT3/T4 (p<0.001), pN1/N2 (p<0.001), LVİ (p<0.001), PNİ (p<0.001) ve neoadjuvan tedaviye yanıtısızlık (p<0.001) HSK süresinin azalması ile ilişkili bulundu. Tek değişkenli Cox regresyon analizlerinde erkek cinsiyet (HR:2.054,

95%GA:1.067-3.957, $p=0.031$), $pT3/T4$ (HR:3.283, 95%GA: 1.880-5.734, $p<0.001$), $pN1/N2$ (HR:3.179, 95%GA:1.903-5.311, $p<0.001$), LVİ (HR:4.372, 95%GA:2.571-7.434, $p<0.001$), PNI (HR:4.090, 95%GA:2.401-6.967, $p<0.001$) ve neoadjuvan tedaviye yanıt olmanın (HR:4.820, 95%GA:2.863-8.115, $p<0.001$) hastalık nüksü riskini istatistiksel olarak anlamlı derecede artırdığı ortaya konuldu. Belirlenen risk faktörlerinin dahil edildiği çok değişkenli regresyon modelinde ise PNI olması (HR:1.937, 95%GA:1.041-3.606, $p=0.037$) ve neoadjuvan tedaviye yanıt olmamasının (HR:2.235, 95%GA:1.081-4.623, $p=0.030$) HSK için bağımsız kötü prediktif faktörler olduğu saptandı (Şekil 16, Tablo 8).



Şekil 16. Perinöral invazyon ve tedavi yanıtı ile hastaliksız sağkalım ilişkisi.

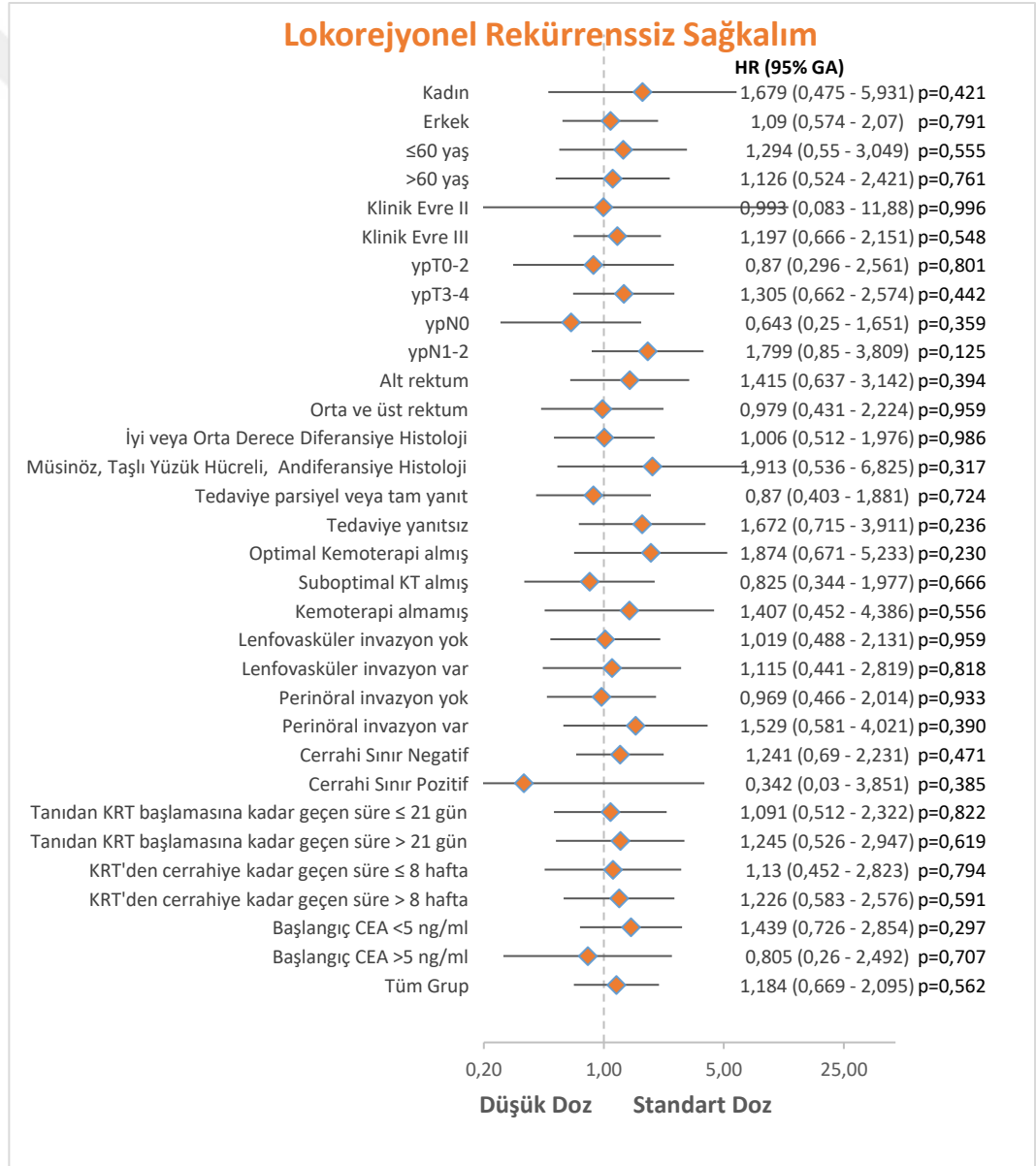
Tablo 8. Hastaliksız sağkalımı etkileyen faktörler – Tek değişkenli ve Çok değişkenli Cox regresyon analizi.

Risk faktörleri	HSK Tek Değişkenli			HSK Çok Değişkenli		
	HR	95% GA	<i>p</i> değeri	HR	95% GA	<i>p</i> değeri
Erkek cinsiyet	2.054	1.067-3.957	0.031	1.860	0.950-3.641	0.070
>60 Yaş	1.461	0.875-2.437	0.147	-	-	-
Klinik evre III*	3.053	0.957-9.745	0.080	-	-	-
Alt rektum yerleşimi*	1.403	0.839-2.344	0.196	-	-	-
KK tümör boyutu >5 cm*	0.759	0.454-1.270	0.294	-	-	-
Andiferansiye tümör	1.953	0.985-3.875	0.055	-	-	-
Başlangıç CEA>5ng/ml	1.269	0.740-2.176	0.387	-	-	-
MR-LNM varlığı*	2.595	0.939-7.171	0.066	-	-	-
EMR-LNM varlığı*	1.305	0.776-2.194	0.316	-	-	-
İnternal sfinkter invazyonu*	1.235	0.444-3.430	0.686	-	-	-
Eksternal sfinkter invazyonu*	0.986	0.136-7.138	0.989	-	-	-
MRF tutulumu*	1.286	0.698-2.370	0.420	-	-	-
EMVİ*	1.431	0.734-2.792	0.293	-	-	-
CRM pozitifliği*	1.254	0.710-2.217	0.435	-	-	-
Tanıdan KRT'ye geçen süre	1.039	0.624-1.732	0.883	-	-	-
Düşük doz RT (standart doza göre)	1.065	0.627-1.810	0.815	1.055	0.613-1.817	0.847
Radyoterapi süresi	0.888	0.530-1.489	0.653	-	-	-
IMRT/3BKRT	1.365	0.780-2.387	0.276	-	-	-
KRT'den operasyona geçen süre	1.222	0.723-2.064	0.454	-	-	-
APR/LAR	1.591	0.872-2.901	0.130	-	-	-
Mikroskopik tümör çapı (>2 cm)	1.362	0.817-2.271	0.236	-	-	-
Çıkarılan LN sayısı (≥ 12)	0.830	0.492-1.401	0.486	-	-	-
pT3/T4	3.283	1.880-5.734	<0.001	1.559	0.788-3.085	0.202
pN1/N2	3.179	1.903-5.311	<0.001	1.229	0.559-2.699	0.608
CS pozitifliği	2.206	0.689-7.058	0.182	-	-	-
LVİ	4.372	2.571-7.434	<0.001	1.827	0.907-3.678	0.092
PNİ	4.090	2.401-6.967	<0.001	1.937	1.041-3.606	0.037
Tedaviye yanıtızlık	4.820	2.863-8.115	<0.001	2.235	1.081-4.623	0.030
KT uygulanmaması	1.664	0.913-3.034	0.096	-	-	-

*:Radyolojik değerlendirme ile, 3BKRT: 3 boyutlu konformal radyoterapi, APR: Abdominopelvik rezeksiyon, CEA: karsinoembriyonik antijen, CRM: çevresel rezeksiyon marjı, CS: Cerrahi Sınır, EMVİ: ektramural vasküler invazyon, EMR-LNM: Ekstramezorektal lenf nodu metastazı, GA: güven aralığı, HR: Hazard oranı, KRT: kemoradyoterapi, KT: kemoterapi, LAR: Aşğı anterior rezeksiyon, MR-LNM: Mezorektal lenf nodu metastazı, LN: lenf nodu, LNM: lenf nodu metastazı, MRF: mezorektal fasya, PNİ: perinöral invazyon, Vİ: venöz invazyon

4.2.4. Lokorejyonel Rekürrenssiz Sağkalım

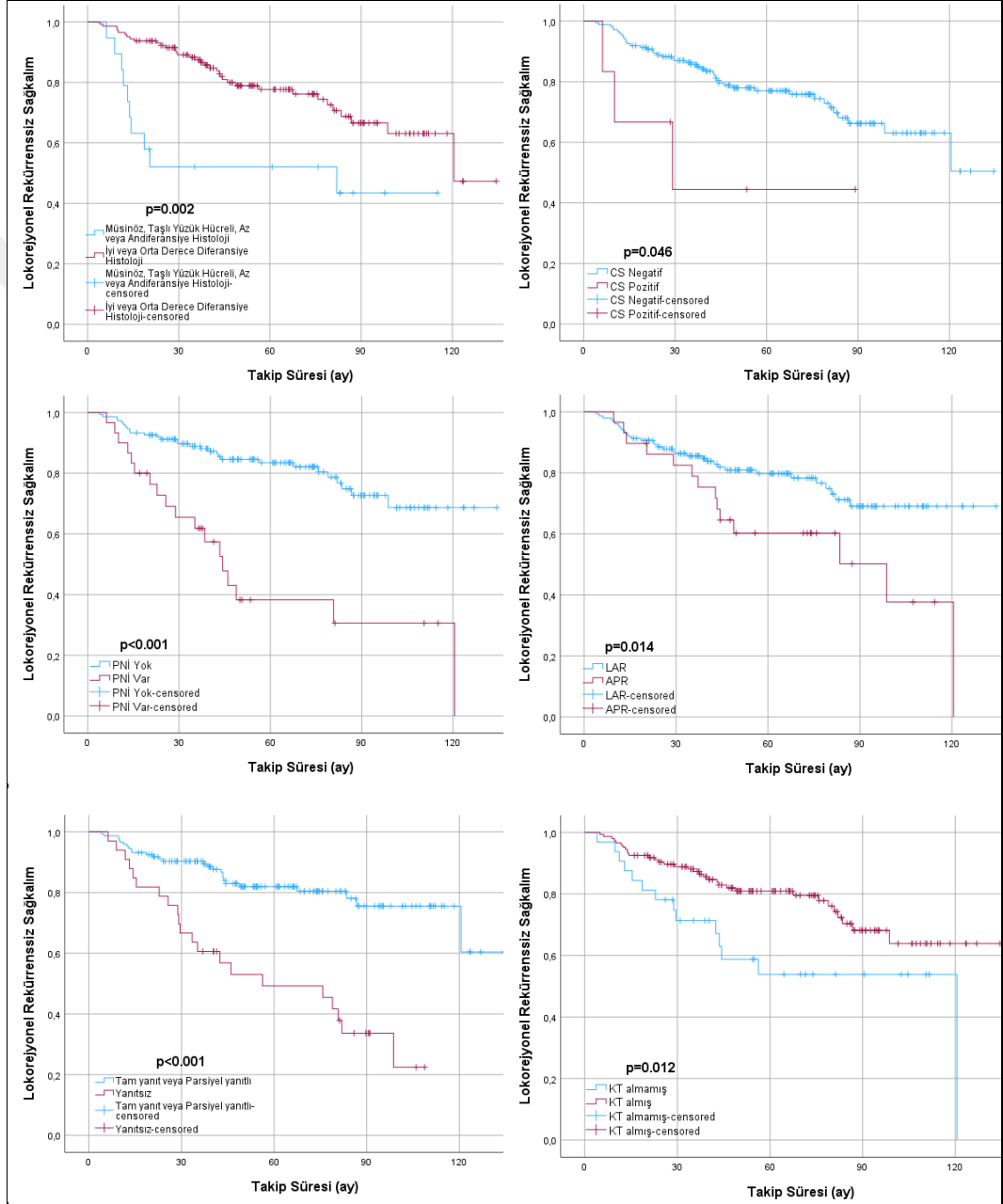
LRRS tüm grupta ortalama $120.5 \pm VU$ ay 2 yıllık LRRS %88.7, beş yıllık oran ise %76 idi. Düşük doz radyoterapi kolunda 2 yıllık ve 5 yıllık LRRS oranı 90.4% ve 76.6%, standart kolda ise 87.7% ve 75.6% idi (HR:1.103, 95%GA:0.598-2.034, $p=0.754$). LRRS açısından, düşük doz kolu veya standart doz kolu arasında istatistiksel anlamlı fark gösteren risk faktörü saptanmadı (Şekil 17).



Şekil 17. RT doz grubuna göre lokorejyonel rekürrenssiz sağkalım için risk faktörleri

Çalışmamızda LRRS ile ilişkili demografik, klinik, radyolojik ve histopatolojik parametreler *log rank* testi ile incelendi. Yapılan analizlerde LRRS ile yaş ($>$ ve ≤ 60 yaş, $p=0.081$), cinsiyet ($p=0.067$), primer tümör lokalizasyonu (alt veya orta/üst, $p=0.151$), KK tümör boyutu ($>$ ve ≤ 5 cm, $p=0.431$), başlangıç CEA düzeyi ($<$ ve > 5 ng/ml, $p=0.165$), klinik evre III olması (evre II'ye göre, $p=0.249$), tedavi öncesi görüntülemelerde MR-LNM ($p=0.258$) veya EMR-LNM varlığı ($p=0.579$), internal ($p=0.723$) ve eksternal sfinkter tutulumu ($p=0.774$), MRF tutulumu ($p=0.538$), EMVİ ($p=0.160$), CRM pozitifliği ($p=0.493$), tanıdan KRT başlangıcına kadar geçen süre ($>$ ve ≤ 21 gün, $p=0.323$), RT dozu (düşük doz ve standart doz, $p=0.754$), RT süresi ($>$ ve ≤ 37 gün, $p=0.358$), IMRT veya 3BKRT ($p=0.903$), KRT'den operasyona kadar geçen süre ($>$ ve ≤ 8 hafta, $p=0.603$), mikroskopik tümör çapı ($>$ ve ≤ 2 cm, $p=0.222$) ve çıkarılan LN sayısı (\geq ve < 12 adet, $p=0.672$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmazken, kötü diferansiye tümör (81.9 ± 54.6 ay, $p=0.002$), cerrahi türü (APR veya LAR, $p=0.014$), pT3/T4 (98.7 ± 13.5 ay, $p<0.001$), pN1/N2 (86.7 ± 10.4 ay, $p<0.001$), LVİ (56.3 ± 8.8 ay, $p<0.001$), PNİ (44.3 ± 5.3 ay, $p<0.001$), CS pozitifliği (29.1 ± 19 ay, $p=0.046$), neoadjuvan tedaviye yanıtızsızlık (56.3 ± 21.9 ay, $p<0.001$) ve KT uygulanmamasının ($p=0.012$) LRRS ile ilişkili olduğu bulundu. Tek değişkenli Cox regresyon analizlerinde tümör diferansiyasyonu (HR:2.872, 95%GA:1.413-5.835, $p=0.004$), APR yapılmış olması (HR:2.151, 95%GA:1.150-4.022, $p=0.016$), pT3/T4 (HR:2.994, 95%GA: 1.601-5.599, $p<0.001$), pN1/N2 (HR:2.530, 95%GA:1.425-4.494, $p=0.002$), LVİ (HR:3.009, 95%GA:1.641-5.519, $p<0.001$), PNİ (HR:4.227, 95%GA:2.333-7.657, $p<0.001$), neoadjuvan tedaviye yanıtızsızlık (HR:4.014,

95%GA:2.243-7.181, $p<0.001$) ve KT uygulanmamasının (HR:2.194, 95%GA:1.173-4.103, $p=0.014$) LRR riskini istatistiksel olarak anlamlı derecede artırdığı ortaya konuldu.



Şekil 18. Diferansiyasyon, cerrahi sınır pozitifliği, perinöral invazyon, cerrahi türü, neoadjuvan tedavi yanıtı ve kemoterapi uygulaması ile lokorejyonel rekürrensiz sağkalım ilişkisi.

Tablo 9. Lokorejyonel rekürrensiz sağkalımı etkileyen faktörler – Tek değişkenli ve Çok değişkenli Cox regresyon analizi.

Risk faktörleri	LRRS Tek Değişkenli			LRRS Çok Değişkenli		
	HR	95% GA	<i>P</i> değeri	HR	95% GA	<i>P</i> değeri
Erkek cinsiyet	1.946	0.941-4.027	0.073	-	-	-
>60 Yaş	1.661	0.934-2.956	0.084	-	-	-
Klinik evre III*	1.966	0.609-6.343	0.258	-	-	-
Alt rektum yerleşimi*	1.518	0.856-2.694	0.154	-	-	-
KK tümör boyutu >5 cm*	0.793	0.445-1.414	0.432	-	-	-
Andiferansiye tümör	2.872	1.413-5.835	0.004	4.339	1.936-9.727	<0.001
Başlangıç CEA>5ng/ml	1.524	0.837-2.774	0.168	-	-	-
MR LNM varlığı*	1.794	0.642-5.014	0.265	-	-	-
Ekstra MR LNM varlığı*	1.181	0.656-2.128	0.579	-	-	-
İnternal sfinkter tutulumu*	1.237	0.381-4.020	0.724	-	-	-
Eksternal sfinkter tutulumu*	1.336	0.183-9.725	0.775	-	-	-
MRF tutulumu*	1.240	0.624-2.464	0.539	-	-	-
EMVİ*	1.701	0.803-3.600	0.165	-	-	-
CRM pozitifliği*	1.250	0.659-2.371	0.494	-	-	-
Tanıdan tedaviye geçen süre	0.747	0.419-1.333	0.324	-	-	-
Düşük doz radyoterapi (standart doza göre)	1.103	0.598-2.034	0.754	0.916	0.479-1.754	0.792
Radyoterapi süresi	0.761	0.425-1.364	0.359	-	-	-
IMRT/3BKRT	1.042	0.540-2.008	0.903	-	-	-
KRT'den operasyona geçen süre	1.168	0.649-2.102	0.603	-	-	-
APR uygulanması	2.151	1.150-4.022	0.016	2.385	1.182-4.813	0.015
Mikroskopik tümör çapı	1.428	0.803-2.540	0.225	-	-	-
Çıkarılan LN sayısı	1.140	0.620-2.098	0.673	-	-	-
pT3/T4	2.994	1.601-5.599	<0.001	1.068	0.468-2.441	0.875
pN1/N2	2.530	1.425-4.494	0.002	0.840	0.312-2.263	0.731
CS pozitifliği	3.100	0.959-10.02	0.059	3.968	1.129-13.949	0.032
LVİ	3.009	1.641-5.519	<0.001	1.876	0.843-4.173	0.123
PNİ	4.227	2.333-7.657	<0.001	2.178	1.103-4.297	0.025
Neoadjuvan tedaviye yanıtızsızlık	4.014	2.243-7.181	<0.001	3.806	1.448-10.005	0.007
KT uygulanmaması	2.194	1.173-4.103	0.014	2.842	1.384-5.839	0.004

*tedavi öncesi görüntüleme, 3BKRT: 3 boyutlu konformal radyoterapi, APR: Abdominopelvik rezeksiyon, CEA: karsinoembriyonik antijen, CRM: çevresel rezeksiyon marjı, CS: Cerrahi sınır, EMVİ: ektramural vasküler invazyon, GA: güven aralığı, HR: Hazard oranı, KK: Kraniokaudal, KRT: kemoradyoterapi, KT: kemoterapi, LN: lenf nodu, LNM: lenf nodu metastazı, LVİ: lenfovasküler invazyon, MRF: mezorektal fasya, MR LNM: mezorektal lenf nodu metastazı, PNİ: perinöral invazyon.

Belirlenen risk faktörlerinin ve log-rank testinde anlamlı çıktığı için CS'ın da dahil edildiği çoklu regresyon modelinde ise andiferansiye tümör histolojisi (HR:4.339, 95%GA:1.936-9.727, p<0.001), APR uygulanmış olması (HR: 2.385, 95%GA:1.182-4.813, p=0.015), CS pozitifliği (HR:3.968, 95%GA:1.129-13.949, p=0.032), PNI olması (HR: 2.178, 95%GA:1.103-4.297, p=0.025), neoadjuvan KRT'ye yanıtızsız olması (HR: 3.806, 95%GA:1.448-10.005, p=0.007) ve KT uygulanmamış olmasının (HR:2.842, 95%GA:1.384-5.839, p=0.004) LRRS için bağımsız prediktif faktörler olduğu saptandı ([Şekil 18](#), [Tablo 9](#)).

4.2.5. Uzak Metastazsız Sağkalım

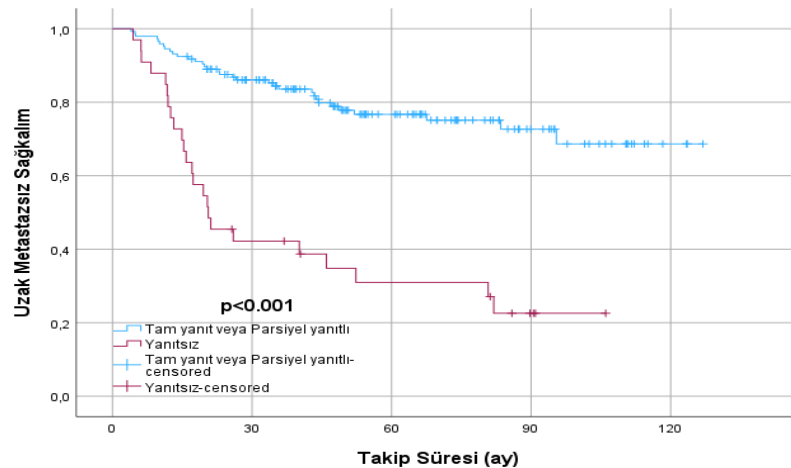
UMSK tüm grupta ortalama 90±4 ay idi. Düşük doz radyoterapi kolunda 5 yıllık UMSK oranı 67.4%, standart kolda ise 68% idi (HR:0.968, 95%GA:0.561-1.669, p=0.906).

Çalışmamızda UMSK ile ilişkili demografik, klinik, radyolojik ve histopatolojik parametreler *log rank* testi ile incelendi. Yapılan analizlerde UMSK ile yaş (> ve ≤ 60 yaş, p=0.085), primer tümör lokalizasyonu (alt ve orta/üst, ortanca 95.4±12.7 ve VU, p=0.315), KK tümör boyutu (> ve ≤ 5 cm, p=0.406), başlangıç CEA düzeyi (< ve > 5 ng/ml, p=0.300), klinik evre III olması (p=0.079), tedavi öncesi görüntüleme MR-LNM varlığı (p=0.069), EMR-LNM varlığı (p=0.355), internal sfinkter tutulumu (p=0.946), eksternal sfinkter tutulumu (p=0.973), MRF tutulumu (p=0.313), EMVİ (p=0.213), CRM pozitifliği (p=0.475), tanıdan tedaviye kadar geçen süre (> ve ≤ 21 gün, p=0.905), RT dozu (düşük doz ve standart doz, p=0.906), RT süresi (> ve ≤ 37 gün, p=0.841), KRT'den operasyona kadar geçen süre (> ve ≤ 8 hafta, p=0.596), mikroskopik tümör çapı (> ve ≤ 2 cm, p=0.156),

çıkarılan MR-LN sayısı (\geq ve $<$ 12 adet, $p=0.511$), CS pozitifliği ($p=0.146$) ve KT uygulanmaması ($p=0.068$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Diğer taraftan, erkek cinsiyet ($p=0.042$), tümör diferansiyasyonu (orta/iyi ve andiferansiye, $p=0.05$), pT3/T4 (80.7 ± 19.7 ay, $p<0.001$), pN1/N2 (48.8 ± 21.2 ay ve VU, $p<0.001$), LVİ (26.6 ± 16.4 ay ve VU, $p<0.001$), PNİ (43.4 ± 12.8 ay, $p<0.001$) ve neoadjuvan tedaviye yanıtı (20.6 \pm 4.8 ay ve VU, $p<0.001$) UMSK süresinin azalması ile ilişkili bulundu.

Tek değişkenli Cox regresyon analizlerinde erkek cinsiyet (HR:1.956, 95%GA:1.013-3.777, $p=0.046$), pT3/T4 (HR:3.123, 95%GA: 1.780-5.479, $p<0.001$), pN1/N2 (HR:2.979, 95%GA:1.770-5.016, $p<0.001$), LVİ (HR:4.006, 95%GA:2.320-6.918, $p<0.001$), PNİ (HR:3.637, 95%GA:2.100-6.298, $p<0.001$), neoadjuvan tedaviye yanıtı (HR:4.654, 95%GA:2.738-7.908, $p<0.001$) uzak metastaz riskini istatistiksel olarak anlamlı derecede artırdığı ortaya konuldu. Belirlenen risk faktörlerinin dahil edildiği çoklu regresyon modelinde ise yalnızca neoadjuvan tedaviye yanıtı (HR:2.258, 95%GA: 1.064-4.793, $p=0.034$) UMSK için bağımsız prediktör olduğu saptandı (Şekil 19, Tablo 10).



Şekil 19. Neoadjuvan tedavi yanıtı ve uzak metastazsız sağkalım ilişkisi.

Tablo 10. Uzak metastazsız sağkalım etkileyen faktörler – Tek değişkenli ve Çok değişkenli Cox regresyon analizi.

Risk faktörleri	UMSK Tek Değişkenli			UMSK Çok Değişkenli		
	HR	95% GA	<i>p</i> değeri	HR	95% GA	<i>p</i> değeri
Erkek cinsiyet	1.956	1.013-3.777	0.046	1.743	0.887-3.427	0.107
>60 Yaş	1.576	0.935-2.656	0.088	-	-	-
Klinik evre III*	2.717	0.849-8.695	0.092	-	-	-
Alt rektum yerleşimi*	1.307	0.774-2.207	0.316	-	-	-
KK tümör boyutu >5 cm*	0.802	0.476-1.351	0.407	-	-	-
Andiferansiye tümör	1.964	0.988-3.906	0.054	-	-	-
Başlangıç CEA >5ng/ml	1.332	0.773-2.296	0.302	-	-	-
MR LNM varlığı*	2.490	0.900-6.889	0.079	-	-	-
EMR LNM varlığı*	1.283	0.756-2.179	0.356	-	-	-
İnternal sfinkter tutulumu*	0.961	0.299-3.091	0.946	-	-	-
Eksternal sfinkter tutulumu*	1.035	0.143-7.501	0.973	-	-	-
MRF tutulumu*	1.371	0.741-2.539	0.315	-	-	-
EMVİ*	1.528	0.780-2.992	0.217	-	-	-
CRM pozitifliği*	1.236	0.690-2.215	0.476	-	-	-
Tandan tedaviye geçen süre	0.969	0.576-1.629	0.905	-	-	-
Düşük doz radyoterapi (standart doza göre)	0.968	0.561-1.669	0.906	0.942	0.540-1.643	0.833
Radyoterapi süresi	0.948	0.561-1.601	0.841	-	-	-
IMRT/konformal	0.696	0.396-1.223	0.208	-	-	-
KRT`den operasyona geçen süre	1.154	0.679-1.963	0.596	-	-	-
APR/LAR	1.654	0.904-3.026	0.103	-	-	-
Mikroskopik tümör çapı	1.456	0.864-2.452	0.158	-	-	-
Çıkarılan LN sayısı	0.836	0.491-1.426	0.512	-	-	-
Patolojik T3/T4	3.123	1.780-5.479	<0.001	1.585	0.799-3.143	0.187
Patolojik N1/N2	2.979	1.770-5.016	<0.001	1.149	0.516-2.557	0.734
CS pozitifliği	2.312	0.722-7.407	0.158	-	-	-
LVİ	4.006	2.320-6.918	<0.001	1.839	0.906-3.735	0.092
PNİ	3.637	2.100-6.298	<0.001	1.709	0.904-3.229	0.099
Neoadjuvan tedaviye yanıtızsızlık	4.654	2.738-7.908	<0.001	2.258	1.064-4.793	0.034
KT uygulanmaması	1.741	0.952-3.185	0.072	-	-	-

*tedavi öncesi görüntüleme, CEA: karsinoembriyonik antijen, CRM: çevresel rezeksiyon marjı, CS: Cerrahi sınır, EMR-LNM: ekstremezorektal lenf nodu metastazı, EMVİ: ektramural vasküler invazyon, GA: güven aralığı, HR: Hazard oranı, KK: Kraniokaudal, KRT: kemoradyoterapi, KT: kemoterapi, LN: lenf nodu, LNM: lenf nodu metastazı, LVİ: lenfovasküler invazyon, MRF: mezorektal fasya, MR LNM: mezorektal lenf nodu metastazı, PNİ: perinöral invazyon.

Tablo 11. Sağkalımlara etki eden faktörlerin çok değişkenli analizi

Karşılaştırma	LRRS			HSK			GSK			UMSK		
	HR	%95 GA	p değeri	HR	%95 GA	p değeri	HR	%95 GA	p değeri	HR	%95 GA	p değeri
Erkek				1.860	0.950-3.641	0.070				1.743	0.887-3.427	0.107
Yaş							2.031	1.001-4.124	0.05			
Andiferansiye	4.339	1.936-9.727	<0.001				5.233	2.302-11.899	<0.001			
RT dozu	0.916	0.479-1.754	0.792	1.055	0.613-1.817	0.847	1.034	0.521-2.051	0.925	0.942	0.540-1.643	0.833
APR	2.385	1.182-4.813	0.015									
pT3/4	1.068	0.468-2.441	0.875	1.559	0.788-3.085	0.202	0.847	0.344-2.084	0.717	1.585	0.799-3.143	0.187
pN1/2	0.840	0.312-2.263	0.731	1.229	0.559-2.699	0.608	0.665	0.227-1.950	0.457	1.149	0.516-2.557	0.734
CS (+)	3.968	1.129-13.949	0.032				4.066	1.128-14.655	0.032			
LVi	1.876	0.843-4.173	0.123	1.827	0.907-3.678	0.092	1.569	0.674-3.652	0.296	1.839	0.906-3.735	0.092
PNi	2.178	1.103-4.297	0.025	1.937	1.041-3.606	0.037	1.993	0.974-4.077	0.059	1.709	0.904-3.229	0.099
Yanıtsızlık	3.806	1.448-10.005	0.007	2.235	1.081-4.623	0.030	4.813	1.600-14.473	0.005	2.258	1.064-4.793	0.034
KT (-)	2.842	1.384-5.839	0.004				3.188	1.526-6.658	0.002			

*tedavi öncesi görüntüleme, APR:Abdominopelvik rezeksiyon, CEA: karsinoembriyonik antijen, CRM: çevresel rezeksiyon marjı, EMVİ: ektramural vasküler invazyon, HR: Hazard oranı, GA: güven aralığı, KRT: kemoradyoterapi, KT: kemoterapi, LN: lenf nodu, LNM: lenf nodu metastazı, LVi: lenfovasküler invazyon, MRF: mezorektal fasya, PNi: perinöral invazyon.

5. TARTIŞMA

Lokal ileri rektum kanseri tedavisinde postoperatif kemoradyoterapiye kıyasla preoperatif kemoradyoterapi ile, tedavi tamamlanma oranının yüksek olması, daha iyi tümör vaskülarizasyonu ve oksijenizasyonu sayesinde radyoduyarlılığın daha yüksek olması, buna bağlı olarak tümör boyutu ve evresinin gerilemesinin sağlanması, sfinkter koruyucu cerrahi oranlarının ve lokal kontrolün artması, ince barsakların alan dışında kalması ile erken ve geç yan etkilerin azalması avantajlarından dolayı, preoperatif tedavi tercih edilen yaklaşım haline gelmiştir (7, 8, 10, 11). Çalışmamızda preoperatif uzun süreli radyoterapide standart kabul edilen doz-fraksiyonasyon şeması olan 45-50,4 Gy/25-28 fr tedavi alan hastalarımızla, elektif pelvik lenfatik bölgeye 40 Gy/20 fr azaltılmış doz sonrası boost volümüne ilave 10 Gy/5 fr doz ile toplam 50 Gy radyoterapi uyguladığımız hastalarımızın sonuçlarını karşılaştırdık.

Tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde, azaltılmış doz grubu ile standart doz grubu arasında genel sağkalım (GSK), hastalıksız sağkalım (HSK), lokorejyonel rekürrenssiz sağkalım (LRRS), pelvik rekürrenssiz sağkalım (PRSK) ve uzak metastazsız sağkalım (UMSK) açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Kümülatif lokorejyonel, pelvik rekürrens ve uzak metastaz oranlarını karşılaştırdığımızda da iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Tümör diferansiyasyonunun kötü olmasının, APR uygulanmasının, cerrahi sınır pozitifliğinin, perinöral invazyon varlığının, neoadjuvan KRT'ye tam veya parsiyel yanıt olmamasının ve eşzamanlı KT haricinde neoadjuvan veya adjuvan ek KT uygulanmamış olmasının LRRS açısından bağımsız risk faktörleri olduğu görüldü.

Az veya andiferansiye tümör histolojisinin, CS pozitifliğinin, neoadjuvan tedaviye yanıtız olmanın ve ek KT uygulanmamasının aynı zamanda genel sağkalım için de bağımsız kötü prognostik faktörler olduğu, bunun dışında tanı anında yaşı 60'ın üzerinde olmasının da GSK açısından negatif risk faktörleri olduğu görüldü. UMSK'ı etkileyen tek faktörün neoadjuvan tedaviye yanıtızlık olduğu bulundu. HSK için yine neoadjuvan tedavi yanıtının olmaması bağımsız kötü prognostik faktördü bunun dışında PNI varlığının da istatistiksel anlamlı olduğu saptandı. Ayrıca değerlendirilen kötü prognostik faktörler varlığında bile LRRS için standart doz ve düşük doz grubu arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığı görüldü.

1990'lı yıllara kadar rektum kanserinde tek başına cerrahi, küratif tedavi olarak kabul edilmiş. Çalışmalarda tek başına cerrahi uygulanan grupta 5 yıllık lokal rekürrens oranları %20-40 arasında bulunmuştur (56-61). TME ile lokal kontrol iyileşmiş olmasına rağmen, lokal ileri evre hastalıkta sağkalım oranlarını iyileştirmekte yetersiz olduğu gösterilmiş (3, 62, 63). Tek başına cerrahi ile cerrahiye adjuvan KT, RT, KRT eklenmesini karşılaştıran çalışmalarda adjuvan RT eklenmesi ile lokal rekürrenslerin azalması ve adjuvan KT ile uzak metastazların azalması, hastalıksız sağkalım ve genel sağkalımın artmasının gösterilmesi üzerine rekürrens riski yüksek hastalarda adjuvan tedavi önerilmekteydi (51, 59, 64-67). Bu çalışmalarda RT'nin lokal kontrolü arttırdığı gösterilse de genel sağkalım katkısı gösterilememişti.

Kolorektal kanser grubu (CCCG) tarafından yapılan sistematik derlemede TME öncesi dönemde tek başına cerrahi ile preoperatif RT'yi karşılaştıran

randomize çalışmalarda T1-3 tümörlerde 5 yıllık lokal rekürrens oranınının tek başına cerrahi ile %22.2'den, preoperatif RT ile %12.5'e azaldığı gösterilmiş (4).

İsveç Rektal Kanser Çalışması'nda (SRCT) ve daha sonra yapılan bir metaanalizde özellikle biyolojik eşdeğer dozu (BED'i) 30 Gy'in üzerinde olan preoperatif şemaların cerrahiye eklenmesi ile GSK katkısı olduğu gösterilmesi üzerine preoperatif tedavi seçenekleri gündeme gelmiş (12, 53, 68). Tek başına cerrahi ile 25 Gy/5 fr neoadjuvan kısa süreli RT (ksRT) sonrası cerrahiye karşılaştıran SRCT'de 5 yıllık aktüeryal kümülatif lokal rekürrens insidansı sırasıyla %27'ye %11 ve küratif tedavi edilen hastalarda bu oran %23'e %9 (p<0.001) olarak bulunmuş. Ortanca 13 yıllık takipte ise bu oranlar %26'ya %9 olarak raporlanmış. RT uygulanması ile 5 yılda GSK oranları %48'den %58'e (p=0.004) ve 13 yılda %30'dan %38'e (p=0.008) iyileştiği, lokal rekürrens oranlarındaki azalmanın sağkalım yararına dönüştüğü ve uzun takip süresinde de sağkalım katkısının devam ettiği gösterilmiş (12, 53). ksRT şemasının tümör üzerine etkisinin biyolojik eşdeğer dozu 42-45 Gy/1.8-2 Gy doz ile benzerdir. Bizim çalışmamızdaki beş yıllık lokal rekürrens oranları bu çalışmadaki ksRT kolu ile benzer olup GSK oranınının çalışmamızda daha yüksek bulunduğu söylenebilir. Fakat bu çalışmada kısa süreli RT kolunda daha fazla erken evre hasta olduğu görülmüş ve sebebinin RT'ye bağlı evre gerilemesi olduğu şeklinde yorumlanmış olmasına rağmen çalışmaya dahil edilen kaç hastanın erken evre olduğu bilinmediğinden ve cerrahide TME kullanılmamış olduğundan sonuçlar etkilenmiş olabilir (12).

Bunun üzerine TME kullanıldığı durumda da ksRT eklenmesinin sonuçları iyileştirip iyileştirmeyeceğini test eden Hollanda Çalışması'nda TME ve 5Gy*5fr ksRT+TME kollarında sırasıyla 2 yıllık lokal rekürrens oranları %8.2'ye %2.4, beş yıllık LR oranları %10.9'a %5.6 ($p<0.001$) olarak raporlanmıştır. TME uygulandığı durumda bile ksRT eklenmesi ile lokal rekürrens oranlarının istatistiksel anlamlı olarak iyileştiği gösterilmiş olmasına rağmen, 5 yıllık GSK oranları %63.5'e %64.2 ($p=0.902$), 5 yıllık kansere özgü sağkalım 72.4'e 75.4 ($p=0.260$) ve 10 yıllık GSK oranları %49'a %48 ($p=0.86$) arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamış (14, 15, 54). Fakat CRM negatif olan hastalarda 10 yıllık GSK oranının RT uygulanan grupta istatistiksel anlamlı olarak daha iyi olduğu görülmüş ($p=0.027$). Subgrup analizinde ise RT'nin etkili olduğu hasta grupları; LN tutulumu olan (evre III), primer tümör yerleşimi anal girimden 5-10 cm arasında olan ve CRM tutulumu olmayan hastalar olduğu görülmüş. Çok değişkenli analizde randomizasyon kolu, tümör yerleşim yeri, TNM evresi ve çevresel cerrahi sınır pozitifliğinin lokal rekürrens riski için bağımsız risk faktörleri olduğu ve CRM pozitifliğinin RT ile kompanze edilemeyeceği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da bu sonuçla uyumlu olarak çok değişkenli analizde cerrahi sınır pozitifliğinin LRRS ve genel sağkalım için bağımsız risk faktörü olduğu gösterildi. Beş yılda uzak metastaz riski TME kolunda %28.3, RT+TME kolunda ise %25.8 olarak bulunmuş ve istatistiksel anlamlı fark gösterilmemiş ($p=0.387$) (15). Beş yıllık uzak metastaz oranlarının bizim çalışmamızdaki ile benzer olduğu söylenebilir. Ayrıca RT'nin evre I, II ve IV'te lokal rekürrensi azaltma açısından istatistiksel anlamlı etkisi görülmemiş ve evre III hastalarda istatistiksel anlamlı bulunmuş olması, erken evre hastalıkta

RT'nin gereksiz verilmesi ve evre IV'te etkili olmaması sebebiyle, nod pozitif hastaların evrelemesinin uygun şekilde yapılması ve RT'den fayda görecektir tedavi grubunu seçerek fazla tedavi vermekten kaçınmayı sağlayabilir. Bu çalışmadaki sonuçlara benzer şekilde bizim çalışmamızda da patolojik nod pozitif hastalık (pN1/2) olması çok değişkenli analizde istatistiksel anlamlılığa ulaşamamış olsa da tek değişkenli analizlerde LRRS, HSK, GSK ve uzak metastazsız sağkalım için anlamlı bulunmuştur. Çok değişkenli analizde anlamlılığa ulaşamamış olma sebebi hasta sayımızın yetersiz olmasına bağlı olabilir. Ayrıca klinik evre II ya da III ve nod pozitif ya da negatif hastalık olması durumunda LRRS açısından her iki tedavi şeması arasında anlamlı fark saptanmamış olması, 40 Gy RT dozunun mikroskopik hastalık kontrolü için yeterli olduğunu düşündürmekle birlikte yine de kesin kanıya varabilmek için subgruplarda aradaki küçük farkı istatistiksel anlamlı olarak saptayabilecek hasta sayısı yeterli değildi ([Şekil 17](#)). Hollanda çalışmasındaki hastaların lokal rekürrens bölgeleri incelendiğinde her iki grupta da en sık rekürrens bölgesinin presakral bölge olduğu görülmüş (69). RT+TME kolunda 5 yılda presakral rekürrens oranı %2 iken TME kolunda %3.6, lateral rekürrens oranları ise sırasıyla %1.1'e %1.9 olarak bulunmuş. Anastomoz bölgesinde gerçekleşen lokal rekürrens oranları arasında istatistiksel anlamlı fark olduğu gösterilmiş; 5 yılda RT+TME kolunda % 0.7'ye karşılık sadece TME kolunda %2.7 (p=0.003). Bu çalışmada evre I-III hastalar dahil edilmiş ve adjuvan KT uygulanmamış. Bizim çalışmamızda presakral bölgedeki rekürrensler lokal rekürrens olarak; lateral rekürrens ise pelvik rekürrens olarak tanımlanmış olup bu çalışmadaki bulgulara benzer şekilde lokal rekürrensin pelvik rekürrensten daha sık olduğu bulunmuştur.

Neoadjuvan radyoterapinin avantajlı olabileceği düşünülerek ve adjuvan RT çalışmalarında KT eklenmesinin sağkalımı iyileştirdiği görülmesi üzerine Alman Rektal Kanser Çalışma Grubunun başlattığı, 823 LİRK'li hastanın dahil edildiği, CAO/ARO/AIO-94 çalışmasında preoperatif eşzamanlı 5-FU ve 50.4 Gy RT ile postoperatif aynı şemayı tümör yatağına 5.4 Gy boost ilavesi ile karşılaştırılmış (7). Tüm hastalara TME prensiplerine uygun cerrahi uygulanmış. Patolojik tam yanıt oranı preoperatif KRT kolunda % 8 ve ypN+ oranı %25 ve 5 yıllık lokal rekürrens oranı preoperatif kolda %5, postoperatif kolda %9.7 ve on yıllık oranlar sırasıyla %7.1'e %10.1 olarak raporlanmış (p=0.048)(8). Patolojik tam yanıt oranlarımız bu çalışmaya kıyasla daha yüksekti. Buna rağmen çalışmamızdaki lokal rekürrens oranlarına kıyasla bu çalışmada daha az lokal rekürrens izlenmiş. EUS ve BT ile evrelenmiş lokal ileri rektum kanserli hastaları dahil etmiş olmasına rağmen, postoperatif grupta patolojik evre I hasta oranının %18 olması göz önüne alındığında belki de gerçekten ileri evre hastaların dahil edilmemiş olabileceğini, buna bağlı lokal rekürrens oranının düşük olabileceğini ve evreleme yönteminin geliştirilmesi gerekliliğini göstermektedir. Beş yıllık GSK oranları preoperatif KRT grubunda %76'ya postoperatif kolda %74 ve 5 yıllık HSK oranları sırasıyla %68'e %65 olarak sonuçlanmış ve her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark gösterilememiş. Preoperatif KRT kolunda 5 yıllık kümülatif uzak metastaz oranı %36, postoperatif kolda %38 bulunmuş (p=0.84). Ayrıca preoperatif grupta akut ve geç yan etkilerin istatistiksel anlamlı olarak daha az görüldüğü de raporlanmış (7). Bu çalışmanın 10 yıllık sonuçlarında preoperatif ve postoperatif kolda GSK oranları sırasıyla %59.6'ya %59.9, HSK oranları %68.1'e %67.8, kümülatif uzak metastaz

oranları %29.8'e %29.6 olarak bulunmuş ve anlamlı fark saptanmamış. Lokal rekürrens gelişen toplam 60 hastadan 43'ünde (%72) uzak metastaz da gelişmiş (8). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde LRR gelişen 18 hastanın 11'inde (%61) aynı zamanda uzak metastaz da gelişti. Çalışmamızdaki 5 yıllık GSK ve HSK sonuçlarının bu çalışma ile benzer olduğu, pTY oranının daha yüksek ve uzak metastaz oranlarının bu çalışmadakine kıyasla daha düşük olduğu söylenebilir.

Preoperatif RT (45 Gy/25 fr) ile KRT ve adjuvan KT eklenmesini karşılaştıran, 1011 hastanın randomize edildiği, 4 kollu dizayn edilen EORTC 22921 çalışmasında; preoperatif RT uygulanan hastalarda pTY oranı %4.6, preoperatif KRT uygulananlarda ise istatistiksel anlamlı olarak %12.5'e yükselmiş (5). Tam yanıt oranındaki bu artış lokal rekürrens riskini anlamlı azaltmış; sadece neoadjuvan RT uygulanan grupta 5 yıllık lokal rekürrens oranı %17.1'e karşılık preoperatif RT+postoperatif KT uygulanan grupta %9.6, preoperatif KRT uygulanan grupta %8.7, preoperatif KRT+postoperatif KT uygulanan grupta ise %7.6 (p=0.002). On yıllık takipte ise lokal rekürrens oranları sırasıyla %22.4, %11.8, %14.5 ve %11.7 olarak sonuçlanmış (p=0.0017) (70). Peoperatif RT±postoperatif KT grubunda 5 yıllık HSK oranı %54.4, on yıllık HSK oranı %44.2, preoperatif KRT±postoperatif KT grubunda ise 5 ve 10 yıllık HSK %56.1 ve %46.4, beş yıllık GSK oranları sırasıyla %64.8'e %65.8 ve on yıllık GSK oranları %49.4'e %50.7, beş yıllık kümülatif uzak metastaz oranı tüm grupta %34.4 olarak bulunmuş ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamış (5, 71). Çalışmamızdaki pTY oranları EORTC 22921 çalışmasındaki oranlara kıyasla daha yüksek olarak sonuçlandı. Lokal rekürrens oranlarımızın preoperatif KRT

uygulanan hastalarla benzer, beş yıllık HSK ve GSK sonuçlarımızın ise preoperatif KRT uygulanan hastaların sonuçlarına göre kısmen yüksek olduğu söylenebilir.

Preoperatif RT (45 Gy/25 fr) ile fluorourasil bazlı KRT'yi karşılaştıran diğer bir çalışma olan Fransız Gastrointestinal Kanser Federasyonu'nun (FFCD) 9203 çalışmasında 742 hasta dahil edilmiş. Tüm hastalara adjuvan KT önerilmiş. Patolojik TY oranı RT koluna kıyasla KRT kolunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuş (%3.6'ya %11.4 ve $p<0.001$). EORTC 22921'e benzer şekilde pTY oranındaki artış lokal rekürrens oranlarında azalmaya dönüşmüş; RT ve KRT kollarında 5 yıllık oranlar sırasıyla %16.5 ve %8.1 ($p=0.004$) olarak sonuçlanmış (6). Fakat lokal rekürrenste bu azalma sağkalıma yansımamış ve 5 yıllık GSK oranları %67.9'a %67.4 olarak bulunmuş ($p=0.684$). Beş yıllık HSK preoperatif RT kolunda %55.5 ve KRT kolunda %59.4 (6). Bu çalışmada TME rutin uygulanmamış. Hastaların yaklaşık yarısı planlanan KT'yi tamamlayabilmiş. Çalışmamızdaki pTY oranları FFCD 9203 çalışmasındaki preoperatif KRT alan hastalardan yüksek olup lokal rekürrens oranlarının benzer olduğu, ayrıca çalışmamızdaki 5 yıllık HSK ve GSK oranlarının daha iyi sonuçlandığı söylenebilir.

Nonrezektabıl, fikse cT3-4 rektal karsinomlu veya cerrahi sonrası lokal rekürrens gelişen 207 hastanın randomize edildiği, preoperatif pelvik bölgeye 46 Gy sonrası tümör boost ile toplam 50 Gy RT ile preoperatif KRT+adjuvan KT'yi (5-FU+LCV) karşılaştıran; bir diğer çalışmada pTY oranları sırasıyla %7 ve %16 ($p=0.04$), R0 rezeksiyon oranı %68'e %84 ($p=0.009$), unrezektabıl hasta oranı %26'ya %13, ortalama 61 aylık takipte R0 veya R1 rezeke edilen hastalarda lokal

rekürrens oranları %7'ye %5 ($p=0.03$), beş yıllık lokal kontrol %67'ye %82 ($p=0.03$), HSK'lar %44'e %63 ($p=0.003$), kansere özgü sağkalımlar %55'e %72 ($p=0.02$) ve GSK'lar %53'e %66 ($p=0.09$) olarak GSK haricinde hepsi KRT lehine istatistiksel anlamlı farklılık saptanmış (72). Bu çalışmada preoperatif KRT uygulanan hastalara kıyasla, bizim çalışmamızdaki pTY, HSK, GSK ve kansere özgü sağkalım oranları daha yüksek olmasına rağmen lokal kontrol açısından daha iyi değildi. Bu çalışmada cerrahlar başlangıçta primer tümörün invaze olduğu tüm dokuyu ve organı, tümörde gerileme olsa bile rezekte etmişler, bu da lokal rekürrens oranlarının düşük olmasının bir açıklaması olabilir.

Her iki kolda da 45 Gy pelvis dozu sonrası alan küçülterek 5.4 Gy boost dozu ile 50.4 Gy RT ve eşzamanlı 5-FU+LCV tedavisinin preoperatif ve postoperatif uygulanmasını karşılaştıran NSABP R-03 çalışmasında 900 hasta alınması planlanmış fakat yavaş hasta alımı nedeniyle yalnızca 267 hasta randomize edilebilmiş (73). Preoperatif grupta pTY oranı %15 ve pN0 oranı %66.7 iken postoperatif kolda pN0 oranı %52.5 olarak sonuçlanmış ($p=0.04$). Beş yıllık HSK preoperatif kolda %64.7 iken postoperatif kolda %53.4 ($P=0.011$) ve GSK oranları sırasıyla %74.5'e %65.6 ($p=0.065$), beş yıllık kümülatif LRR insidansı ise her iki kolda da %10.7 olarak sonuçlanmış. Bu çalışmada TME her hastaya uygulanmamış olmasına, planlanan hasta sayısına ulaşamadığı için istatistiksel gücü düşük olmasına rağmen preoperatif yaklaşımı desteklemektedir. Bizim çalışmamızdaki pTY oranı bu çalışmadaki preoperatif tedavi alan hastalara kıyasla daha yüksek olup 5 yıllık LRR, HSK ve GSK oranları benzerdi.

Preoperatif ksRT ve bolus 5-FU+LCV ile eşzamanlı 50.4 Gy KRT'yi karşılaştıran 316 hastanın dahil edildiği Polonya Çalışması'nda patolojik tam yanıt oranları sırasıyla %0.7 ve %16.1, ypT1/2 oranları %39.5 ve %45.6, ypT3/4 oranları %59.9 ve %37.7, ypN1/2 oranları %47.6 ve %31.6 olarak raporlanmış (13). Preoperatif kolda patolojik yanıt oranı fazla olmasına rağmen lokal rekürrens oranları arasında fark gösterilememiş; ortanca 48 ay takipte kaba lokal rekürrens oranları ksRT ve uzun süreli KRT kollarında sırasıyla %9'a %14.2 (p=0.17), kaba uzak metastaz oranları sırasıyla %31.4 ve %34.6 (p=0.54), 4 yıllık HSK oranları sırasıyla %58.4 ve %55.6 (p=0.82) ve 4 yıllık GSK oranları ise %67.2 ve %66.2 (p=0.96) olarak raporlanmış. Bu çalışmada EUS ve MRG her hastaya uygulanmamış, evreleme klinik olarak yapılmış, dijital rektal muayenede cT3-4 olan hastalar dahil edilmiş ve adjuvan KT tercihe bağlı olarak uygulanmış. Bizim çalışmamızdaki pTY, HSK, GSK oranlarının, bu çalışmadaki kısa süreli ve uzun süreli tedavi uygulanan her iki gruptan daha yüksek ve LRR, uzak metastaz oranlarının daha düşük sonuçlandığı söylenebilir.

Tıbbi Araştırma konseyi ve Kanada Ulusal Kanser Enstitüsü Klinik Araştırmalar Grubunun (MRC-CR07 ve NCIC-CTG C016) çalışmasında 1350 hasta preoperatif ksRT ve CS pozitif olan hastalara selektif postoperatif KRT (45 Gy/25 fr+5-FU+LCV) kollarına randomize edilmiş (74). Katılan merkezin politikasına göre pN+ veya CS+ ise adjuvan KT uygulanmış. Hastaların %92'sine TME uygulanmış. Ortanca 4 yıllık izlemde kaba uzak metastaz oranları oranları preoperatif kolda %19 ve postoperatif kolda %21, üç yıllık LRR oranları sırasıyla %4.4'e %10.6 ve 5 yıllık oranlar sırasıyla %4.7'ye %11.5 olarak sonuçlanmış ve

aradaki fark preoperatif grup lehine istatistiksel anlamlı olarak bulunmuş (HR:0.39, $p<0.001$). Preoperatif ksRT kolunda 3 yıllık hastaliksız sağkalım %77.5, selektif postoperatif KRT kolunda %71.5 ve 5 yıllık HSK sırasıyla %73.6 ile %66.7 olarak yine istatistiksel anlamlı fark olduğu görülmüş (HR: 0.76, $p=0.013$). Üç yıllık GSK ksRT kolunda %80.3'e karşılık postoperatif grupta %78.6 ve 5 yıllık oranlar sırasıyla %70.3'e %67.9 olarak sonuçlanmış ve istatistiksel anlamlı farklılık izlenmemiş ($p=0.40$). Bu çalışmaya katılan 1152 hastanın cerrahi planları incelenmiş; hastaların %52'sine mezorektal, %34'üne intramezorektal, %13'üne muskularis propria düzleminde cerrahi uygulandığı görülmüş ve bu cerrahi planın 3 yıllık lokal kontrol üzerine anlamlı etkisi bulunmuş (sırasıyla %4, %7 ve %13, $p=0.0039$) (75). Üç yıllık HSK oranlarının ise mezorektal plan cerrahi uygulananlarda %79, intramezorektal %75 ve muskularis propria planda %70 olduğu bulunmuş fakat istatistiksel anlamlı farka ulaşmamış. Bizim çalışmamızdaki 3 yıllık HSK ve lokal kontrol oranlarının, bu çalışmadaki intramezorektal planda cerrahi uygulanan hastaların oranları ile benzer olduğu görülmüştür. ksRT kolundaki hastaların 5 yıllık HSK oranı bizim çalışmamızdan yüksek olmasına rağmen, 5 yıllık GSK oranı daha düşüktü.

Avustralya-Yeni Zelanda Radyasyon Onkolojisi Grup'u (TTROG) 01.04 prospektif çalışmasında EUS ve MRG ile evrenmiş, alt-orta rektal yerleşimli cT3 adenokanserli 326 hasta, preoperatif 5 Gy*5 fr ksRT'den 1 hafta sonra cerrahi veya 5-FU ile eşzamanlı 50.4 Gy/28 fr KRT'den 5.5 hafta sonra cerrahi kollarına randomize edilmiş (16). Her iki gruba da adjuvan 5-FU KT uygulanmış. Patolojik T0 oranı uzun süreli KRT kolunda %15 iken ksRT kolunda %1 bulunmuş. Beş

yıllık uzak metastaz oranları kısa ve uzun kür kollarında sırasıyla %27'ye %30, GSK oranları %74'e %70, üç ve 5 yıllık kümülatif lokal rekürrens insidansı sırasıyla preoperatif uzun süreli KRT kolunda %4.4 ve %5.7, kısa süreli RT kolunda ise %7.5 olarak raporlanmış ve her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamış. LRR ile CS pozitifliği, ypN pozitifliği ve bazal CEA seviyesi arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmuş. Distal tümörlerde LRR açısından tedavi grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamış. Bizim çalışmamızdaki pTY oranı bu çalışmadaki preoperatif KRT grubundan kısmen yüksek, beş yıllık uzak metastaz oranı daha düşük ve 5 yıllık GSK daha yüksek olmasına rağmen lokal rekürrens oranları bu çalışmada daha düşüktü.

Preoperatif 5-FU+50.4 Gy KRT'ye oksaliplatin eklenmesini araştıran STAR-01 çalışmasına 747 LİRK'li hasta randomize edilmiş (76). Patolojik tam yanıt oranı her iki grupta %16 olarak bulunmuş. Beş yıllık HSK oranları %74.2'ye %69.2 (p=0.374) ve beş yıllık GSK oranları %77.6'ya %62.3 olarak bulunmuş (77).

Flourourasil veya kapesitabinle eşzamanlı 50.4 Gy KRT'yi karşılaştıran 392 hastanın dahil edildiği randomize faz 3 çalışmada ortanca 52 aylık takipte kapesitabinin flourourasile kıyasla daha kötü olmadığı gösterilmiş (9). Kapesitabin ve FU kollarında sırasıyla 5 yıllık GSK %76'ya %67 (p=0.004), üç yıllık HSK %75'e %67 (p=0.07), lokal rekürrens oranları %6'ya %7 (p=0.67), uzak metastaz oranları %19'a %28 (p=0.04) olarak bulunmuş. Çalışmamızdaki pTY oranları daha yüksek olup, uzak metastaz, 3 yıllık HSK ve 5 yıllık GSK oranları bu çalışmadaki kapesitabin kolu ile benzerdi.

ACCORD 12 çalışmasında 598 hasta kapesitabin ile eşzamanlı 45 Gy/25 fr RT (CAP45) veya CAPOX ile eşzamanlı 50 Gy/25 fr RT kollarına (CAPOX50) randomize edilmiş (78). pTY oranları sırasıyla %13.9 ve %19.2 olarak sonuçlanmış (p=0.09). Üç yıllık takipte kümülatif lokal rekürrens insidansları CAP45 ve CAPOX50 kollarında sırasıyla %6.1 ve %4.4, GSK %87.6 ve %88.3, HSK %67.9 ve %72.7 olarak bulunmuş ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiş (79). Beş yıllık takipte lokal rekürrens oranları CAP45 ve CAPOX50 kollarında sırasıyla %8.8 ve %7.8, UMSK %70.8 ve %72.9, HSK %63.1 ve %66.1 ve GSK %73'e %82 olarak iki grup arasında anlamlı fark saptanmamış (80). Çok değişkenli analizde HSK ve GSK için yaşın, ypN pozitifliğinin ve Dworak skorunun bağımsız prognostik faktör olduğu bulunmuş. Bu çalışmadaki pTY, sağkalım ve rekürrens oranlarının çalışmamızdaki sonuçlar ile benzer olduğu söylenebilir.

Neoadjuvan 45Gy/25fr sonrası boost ile 50.4-55.8 Gy RT ile eşzamanlı 5-FU veya kapesitabine oksaliplatin eklenmesini karşılaştıran 4 kollu randomize NSABP-R04 çalışmasında 1608 hasta dahil edilmiş (81). Neoadjuvan 5-FU±oksalipatin alan hastalarda pTY oranı %17.8, kapesitabin±oksalipatin alan hastalarda ise %20.7 (p=0.14), üç yıllık HSK oranları sırasıyla %66.4'e %67.7, GSK oranları %79.9'a %80.8, üç yıllık LRR oranları %11.2-%12.1 arasında bulunmuş ve kollar arasında istatistiksel fark saptanmamış. Çalışmadaki pTY oranlarının bizim çalışma ile benzer olduğu, üç yıllık HSK ve GSK oranlarının çalışmamızda bir miktar daha yüksek, LRR oranlarının ise bir miktar daha düşük olduğu söylenebilir.

Fikse cT3-4 rektal kanserli 515 hastanın preoperatif 5x5 Gy RT sonrası 3 kür FOLFOX4 konsolidasyon KT (TNT:grup A) veya preoperatif 50.4 Gy ile eşzamanlı FOLFOX KRT (grup B) randomize edildiği Polonya II Çalışması'nda iki grup arasında pTY oranları sırasıyla %16 ve %12 (p=0.17), 3 yılda kümülatif lokal rekürrens insidansları %22 ve %21 (p=0.82), uzak metastaz insidansları %30 ve %27 (p=0.26) ve HSK oranları %53 ve %52 (p=0.85) arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmazken, akut toksisite A grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha düşük oranda izlenmiş (p=0.006), 3 yıllık GSK oranı grup A'da istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş (%73'e karşılık %65, P=0.046) (82). Fakat daha uzun takipte bu fark ortadan kaybolmuş; 8 yıllık GSK oranı her iki grupta %49 olarak sonuçlanmış (83). Sekiz yıllık HSK oranı A grubunda %43'e karşılık B grubunda %41 (p=0.65), kümülatif LRR oranları sırasıyla %35'e %32 ve uzak metastaz oranları %36'ya %34 ve grade 3 ve üzeri geç toksisite oranları %11'e %9 (p=0.66) olarak raporlanmış ve her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamış. Bizim çalışmamızdaki pTY oranları, HSK ve GSK oranlarının bu çalışmadaki her iki gruptan daha yüksek, 3 yıllık kümülatif LRR, uzak metastaz oranlarının daha düşük olduğu söylenebilir.

TNT ile standart KRT'yi karşılaştıran bir diğer çalışma olan RAPIDO çalışmasında 912 hasta TNT kolunda ksRT sonrası 6 kür CAPOX veya 9 kür FOLFOX4 ve ardından TME, standart kolda ise kapesitabin ile eşzamanlı 50-50.4 Gy/25-28 fr KRT sonrası TME ve opsiyonel adjuvan KT (8 kür CAPOX veya 12 kür FOLFOX4) ile tedavi edilmiş (17). Bu çalışmada MRG ile evrelenmiş yüksek riskli hastalar dahil edilmiş (cT4a/b, cN2, EMVİ+,MRF+,lateral pelvik LN+).

Standart kolda %23 hastaya 45-46 Gy sonrası alan küçültülerek boost uygulanmış. TNT ve standart KRT kollarında pTY oranları sırasıyla %28'e %14 ($p<0.001$), 3 yılda kümülatif LRR olasılığı %8.3'e %6 ($p=0.12$), kümülatif uzak metastaz olasılığı %20'ye %26.8 ($p=0.0048$), kümülatif hastalık ilişkili tedavi başarısızlığı %23.7'ye %30.4 ($p=0.019$) ve 3 yıllık GSK oranları %89.1'e %88.8 ($p=0.59$) olarak raporlanmıştır. Çalışmamızdaki pTY oranı, TNT grubundan düşük, KRT grubundan yüksek, üç yıllık LRR, HSK ve GSK oranları TNT grubu ile benzer, uzak metastaz oranı daha düşüktü.

Preoperatif TNT ile standart KRT'yi karşılaştıran PRODIGE çalışmasında 461 hasta 6 kür FOLFIRINOX ardından kapesitabinle eşzamanlı 50Gy/25 fr KRT uygulandıktan sonra TME+adjuvan FOLFOX veya KRT+adjuvan KT kollarına randomize edilmiş (84). TNT ve KRT kollarında sırasıyla pTY oranları %28'e %12 ($p<0.001$), 3 yıllık HSK %76'ya %69 ($p=0.034$), LRR oranları %4'e %6 ($p=0.56$), uzak metastaz oranları %17'ye %25, üç yıllık GSK oranları sırasıyla %91'e %88, UMSK %79'a %72 ve kansere özgü sağkalım oranları %92'ye %89 olarak raporlanmıştır. Çalışmamızdaki pTY oranları bu çalışmadaki TNT kolundan düşük, KRT kolundan yüksekti. Üç yıllık uzak metastaz, HSK, GSK oranlarımız TNT kolu ile benzer olmasına rağmen lokal rekürrens oranlarımız bir miktar yüksekti.

MRG ile evrelenmiş toplam 599 lokal ileri alt-orta rektal kanserli hastanın dahil edildiği, preoperatif ksRT sonrası 2 kür CAPOX ile TNT ve standart KRT'yi (50 Gy/25 fr+kapesitabin) karşılaştıran randomize STELLAR çalışmasında pTY oranları sırasıyla %16.6 ve %11.8, üç yıllık HSK oranları sırasıyla %64.5'e %62.3 (istatistiksel olarak TNT daha kötü değil), 3 yıllık LRR oranları %8.4 (%95GA:

4.6-12.2) ve %11 (%95GA: 6.5-15.5, log-rank p=0.461), 3 yıllık UMSK oranları %77.1 ve %75.3 (p=0.475) ve 3 yıllık GSK oranları %86.5'e %75.1 (p=0.033) olarak raporlanmış (85). Çalışmamızdaki pTY oranı, 3 yıllık LRR, UMSK ve GSK oranları bu çalışmadaki TNT kolu ile benzer, 3 yıllık uzak metastaz oranı daha düşük ve 3 yıllık HSK oranı daha yüksekti.

LİRK'li 1236 hastanın dahil edildiği, 50.4 Gy RT+5-FU ile preoperatif KRT sonrası adjuvan KT veya aynı şemaya oksaliplatin eklenmesini karşılaştıran CAO/ARO/AIO-04 çalışmasında patolojik tam yanıt oranları 5-FU kolunda %13 iken oksaliplatin eklenen kolda %17 (p=0.038), üç yıllık kümülatif lokal rekürrens insidansları sırasıyla %4.6'ya %2.9, kümülatif uzak metastaz insidansları %22.4'e %18.5, HSK oranları %71.2'ye %75.9 (p=0.03), GSK oranları ise %88'e %88.7 olarak raporlanmış (10, 86). Çalışmamızdaki pTY oranı, 3 yıllık uzak metastaz, HSK, GSK oranları oksaliplatin eklenen grupla benzer olup, 3 yıllık lokal rekürrens oranlarımız kısmen yüksekti.

FOWARC çalışmasında LİRK'li 495 hasta 46-50.4 Gy/23-28 fr RT ile eşzamanlı 5-FU+LCV, aynı şemaya oksaliplatinin eklendiği mFOLFOX6 ile KRT veya mFOLFOX6 sonrası cerrahi kollarına randomize edilmiş (87). pTY oranları sırasıyla %14, %27.5, %6.6 (ikinci grupta istatistiksel anlamlı yüksek), üç yıllık HSK oranları %72.9, %77.2, %73.5 (p=0.709), 3 yıllık lokal rekürrens oranları %8, %7, %8.3 (p=0.873) ve 3 yıllık GSK oranları %91.3, %89.1, %90.7 (p=0.971) olarak sonuçlanmış (88). Çalışmamızdaki sonuçlar FOWARC çalışmasındaki 5-FU+LCV uygulanan grupla benzerdi.

FOWARC çalışmasına dahil edilen primer tümörü peritoneal refleksiyonun altında kalan 253 LİRK'li hastadan, neoadjuvan KRT (5-FU veya mFOLFOX6) uygulanan 159 hasta ve neoadjuvan KT (mFOLFOX6) uygulanan 94 hasta, lateral pelvik lenf nodları ile pelvik rekürrens (PR) oranları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla post-hoc, geriye dönük olarak analiz edilmiş (89). Beş yılda KRT grubunda 9 hastada (%5.6), KT grubunda ise 12 hastada (%12.7) lateral pelvik rekürrens gelişmiş. Ayrıca KRT grubunda tedavi öncesi lateral pelvik LN negatif olan 118 hastanın hiçbirisinde pelvik rekürrens izlenmemişken, KT grubundaki 77 hastanın 7'sinde PR gelişmiş (p=0.001). Dahası, yeniden evreleme görüntülemelerinde lenf nodları yanıtı olan hastaların, tedavi öncesi LN negatif hastalarla benzer PR oranına sahip olduğu görülmüş (%3.6 ve %3.4, p=0.87). Tedavi öncesi LN pozitifliği olan hastalardan, persistan lenf nodu oranının KT grubunda, KRT grubuna kıyasla daha yüksek olduğu da bulunmuş (%80'e %34.9, p=0.003). Çok değişkenli analizde RT eklenmesinin lateral PR oranını istatistiksel anlamlı azaltan prediktif faktör olduğu gösterilmiş (HR:0.315, p=0.019). Bu sonuçlar bize pelvik rekürrens oranlarını azaltmak için RT'nin gerekli olduğunu, tedavi öncesi pelvik lenf nodu negatif olan hastalarda pelvik kontrol için KRT sonrası TME'nin yeterli olduğunu düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde pelvik rekürrens gelişen 8 hastanın (%4.4) hepsinde tedavi öncesi görüntülemelerde lenf nodu pozitif (evre III) ve 6'sında ekstremezorektal LN (lateral pelvik LN) pozitifliği mevcuttu. Pelvik rekürrens oranları açısından düşük doz ve standart doz grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiş olsa da sayısal olarak düşük doz grubunda daha az oranda PR görülmüş olmasının sebebi

bu grupta metastatik lenf nodu etrafına marj vererek boost ile 50 Gy doza çıkılmış olması ve 50 Gy/25 fr dozunun BED eşdeğerinin standart doz grubunda genellikle uygulanmış olan 45-50,4 Gy/1.8 Gy dozdan daha yüksek olması olabilir.

KRT ile TME arasındaki süreçte mFOLFOX6 eklemenin tam yanıt üzerine etkisinin araştırıldığı 259 hastanın dahil edildiği nonrandomize faz 2 çalışmada tüm hastalara 45+5.4Gy RT ile eşzamanlı 5-FU KT uygulandıktan sonra 1. grup KRT başlangıcından 6-8 hafta sonra, 2. grup iki kür, 3. grup dört kür, 4. grup altı kür mFOLFOX6 sonrası TME'ye atanmış (90). pTY oranları sırasıyla %18, %25, %30 ve %38 olarak sonuçlanmış (p=0.0036). Çalışmamızdaki pTY oranı bu çalışmadaki 1. grup ile benzerdi.

Çalışmalarda neoadjuvan tedavi sonrası ypTN evresinin, tedavi öncesi klinik evreye kıyasla sağkalım ve lokal rekürrens için daha iyi prognostik belirteç olduğu da bildirilmiş (91, 92). Patolojik tam yanıtın lokal kontrol, UMSK, HSK ve GSK'ı iyileştirdiğini belirten başka çalışmalar da mevcuttur (93–97). Neoadjuvan KRT sonrası TME uygulanan 17 çalışma, 3105 hastanın veriseti kullanılarak yapılan havuz analizinde benzer şekilde patolojik tam yanıtın çok değişkenli analizde lokal kontrol, UMSK, HSK ve genel sağkalım açısından iyi prognostik faktör olduğu raporlanmış (98). Bizim bulgularımıza benzer olarak; pTY olan hastalarda 5 yıllık HSK %83.3, tam yanıt olmayan hastalarda ise %65.6 olarak bulunmuş (p<0.001). Bu sağkalım katkısının, patolojik tam yanıtın pT0 komponentine mi yoksa pN0 komponentine mi bağlı olduğuna, çok değişkenli analizde ayrı ayrı bakıldığında her iki komponentin de HSK'ı iyileştirmede etkili olduğu görülmüş. Ayrıca adjuvan kemoterapi uygulanmasının GSK'ı iyileştirdiği

saptanmış (98). Benzer şekilde biz de çalışmamızda eşzamanlı KRT sonrası neoadjuvan veya cerrahi sonrası adjuvan optimal veya suboptimal bile olsa KT uygulanmış olmasının, KT uygulanmamış olmasına kıyasla, çok değişkenli analizde GSK ve LRRS üzerine olumlu etkili olduğunu bulduk. Başka bir çalışmada da hastanın performans durumunun, cerrahi uygulanmasının, KT uygulanmasının ve hemoglobin düzeylerinin, lokal kontrol ve sağkalım için prediktif faktörler olduğu gösterilmiş (99).

Vecchio ve ark tarafından preoperatif K/RT sonrası cerrahi uygulanan 144 hastanın sonuçları geriye dönük değerlendirilmiş (100). Tek değişkenli analizlerde hasta yaşı, tümör boyutu, anal girimden uzaklığı, cT ve N evresi gibi tedavi öncesi özelliklerden hiçbiri, 5 yıllık sonuçlarla ilişkili bulunmamışken patolojik T ve N evresi ve tümör regresyon derecesinin (TRG düşük ise daha iyi yanıt) 5 yıllık sonuçlar üzerinde istatistiksel anlamlı etkili olduğu bulunmuş. Beş yıllık lokal rekürrens oranları pT0-2 hastalarda %5, pT3-4 hastalarda %19 (p=0.007), pN0 %7, pN1-3 %26 (p=0.002), TRG 1-2 %2, TRG 3-5 %17 (p=0.013), metastazsız sağkalımlar pT0-2 %86, pT3-4 %62 (p=0.005), pN0 %86, pN1-3 %42 (p<0.001), TRG 1-2 %91, TRG 3-5 %66 (p=0.004), GSK oranları ise pT0-2 %85, pT3-4 %65 (p=0.007), pN0 %86, pN1-3 %45 (p<0.001), TRG 1-2 %89, TRG 3-5 %68 (p=0.004) olarak bulunmuş. Çok değişkenli analizde pN evresi ve TRG'nin HSK için prediktif olduğu ve TRG'nin ayrıca pN pozitifliği için prediktif olduğu bulunmuş.

Alman CAO/ARO/AIO-94 çalışmasının preoperatif KRT koluna dahil edilen 385 hastanın cerrahi spesmenleri incelenerek, TRG 4; görünür tümör hücresi

olmaması, TRG 0; hiç tümör yanıtı olmaması şeklinde 5 sınıfa ayrılan tümör regresyon derecesi (TRG) sistemine göre derecelendirmesi yapılmış (101). TRG 0+1, TRG 2+3 ve TRG 4 olarak 3 gruba ayrılmış. R0 rezeksiyon yapılan 344 hastada 5 yıllık HSK %74 olarak bulunmuş. Tek değişkenli analizde 5 yıllık HSK, UMSK ve LRRS ile ypT, ypN kategorisinin, patolojik evrenin, lenfatik invazyonun istatistiksel olarak anlamlı korele olduğu bulunmuş. 5 yıllık HSK ve UMSK için ayrıca tümör derecesinin, venöz invazyonun, TRG'nin de korele olduğu görülmüş. Multivaryan analizde ise her üç sonlanım için de istatistiksel anlamlı prognostik faktörün ypN kategorisi olduğu, ypT kategorisinin de HSK ve UMSK için prognostik faktör olduğu bulunmuş. TRG 4'ün ypT0'a karşılık geldiği, TRG 0+1 grubunda ypT3-4 kategorisinin daha sık olduğu ve venöz invazyonla ilişkili olduğu belirtilmiş (101). Bu çalışmalara benzer şekilde bizim çalışmamızda da tek değişkenli analizlerde cerrahi öncesi klinik evre, tümör boyutu, tümörün anal girimden olan uzaklığı gibi faktörlerin sağkalım sonuçları ile ilişkisi saptanmazken; TRG derecelendirmesi yapılmamış olsa da TRG 4 e karşılık gelen ypT0 olduğu ve ypT3-4 kategorisinin TRG 0+1 grubunda daha sık olduğu göz önüne alındığında, tek değişkenli analizlerde pT3-4 evresinin pT0-2'ye göre ve pN1-2 evresinin pN0 evresine göre ve patolojik tam veya parsiyel yanıtın yanıt olmamasına göre LRRS, HSK, GSK ve UMSK açısından istatistiksel anlamlı olduğu fakat çok değişkenli analizlerde pT ve N evresinin değil tümör yanıtının (cTN'ye göre pTN'nin parsiyel veya tam yanıtı olması) bu sağkalımların hepsi için istatistiksel anlamlı olduğu saptandı.

TME öncesi dönemde BED>30 Gy RT'nin lokal rekürrens oranlarını azalttığı gösterilmiş (4, 68, 102). Rektum kanserinde tek başına cerrahi ile cerrahiye neoadjuvan veya adjuvan RT eklenmesinin karşılaştırıldığı 22 randomize çalışmadan 8507 hastanın, bireysel hasta verileri toplanarak yapılan sistematik derlemede BED'i 30 Gy ve üzeri preoperatif RT uygulanan çalışmalarda lokal rekürrens riskini anlamlı azalttığı gösterilmiş (4). Benzer şekilde, neoadjuvan RT/KRT'nin etkinliğini değerlendiren bir metaanalizde 35.2 Gy üzeri BED'e sahip RT şemalarında sadece cerrahiye kıyasla LRS, HSK, UMSK ve kansere özgü sağkalım katkısı olduğu fakat GSK farkı olmadığı gösterilmiş (21).

Bildiğimiz kadarıyla lokal ileri rektum kanserli hastalarda 40Gy+10Gy sıralı boost şeklinde eşzamanlı preoperatif KRT şeması uygulanan ve standart uzun süreli şema ile birebir karşılaştıran çalışma bulunmamaktadır. Bu sebeple sonuçlarımızı benzer biyolojik eşdeğer doza (BED'e) sahip şemaların kullanıldığı çalışmalarla da karşılaştırdık. Buna göre biyolojik eşdeğer doz (BED), zaman düzeltme faktörü hesaba katılarak lineer kuadratik model ile, sıralı boost ile 40 Gy/50 Gy şemasının biyolojik eşdeğer dozu 36.6 Gy ve 44.4 Gy olarak hesaplanmıştır (103, 104). On fraksiyonda 30 Gy şemasının eşdeğer dozu ise 36 Gy olup çalışmamızdaki düşük doz kolundaki 40 Gy ile benzerdir. On üç fraksiyonda 39 Gy dozun BED eşdeğeri ise 44.4 Gy olup çalışmamızdaki 50Gy/25fr ile benzerdir. Aynı yöntem ile hesaplandığında 45 Gy/25 fr biyolojik eşdeğer dozu 37.5 Gy ve 50.4 Gy/28 fr'un ise 40.9 Gy olup, BED'i 37.5 (toplam tedavi süresi 7 gün ise)-39.5 (5 gün ise) Gy olan 5Gy*5fr şeması ile benzerdir.

Preoperatif 40 Gy/20 fr RT 'den 1 hafta sonra cerrahi ile tek başına cerrahiye karşılaştıran 68 hastanın randomize edildiği bir çalışmada 5 yıllık GSK'lar sırasıyla %80'e %34.4 ve izole lokal rekürrens oranları %2.9'a %23.5 olarak raporlanmış (105).

Sadece cerrahi (n=140) ile 40 Gy/20 fr preoperatif RT sonrası cerrahiye (n=139) karşılaştıran MRC II prospektif randomize çalışmasında median sağkalımlar sırasıyla 24 aya 31 ay olarak raporlanmış. Beş yıllık takipte sadece cerrahi kolunda lokal rekürrens yaşayan 65 hasta, preoperatif RT kolunda 50 hasta olduğu ve iki grup arasında RT lehine istatistiksel anlamlı fark saptandığı bildirilmiş (106).

Preoperatif RT ile cerrahi arası optimal sürenin belirlenmesinin amaçlandığı Lyon R90-01 Çalışması'nda dijital rektal muayene ile evrelenen cT2-3 alt rektal karsinomlu 201 hasta 39 Gy/13 fr preoperatif RT sonrası 2 hafta veya 6-8 hafta sonra cerrahi uygulanan iki gruba randomize edilmiş (107). Uzun bekleme süresi (UBS) olan grupta pTY oranı %13.7'ye karşılık kısa bekleme süresine (KBS) sahip grupta %7 (p=0.166) ve pN0 oranları arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiş olmasına rağmen (%68.4'e %75.2, p=0.344), pN2/3 oranı sırasıyla %16.3'e %5 olarak UBS olan grupta yüksek bulunmuş (p=0.01). Bekleme süresinin artması ile patolojik tümör yanıtının (downstaging) arttığı gösterilmiş (%10.3'e %26, p=0.005, UBS lehine). Ortanca 33 aylık takipte lokal rekürrens oranı %9 olarak sonuçlanmış ve gruplar arası lokal kontrol, sağkalım (3 yıllık GSK %78'e %73) veya sfinkter koruyucu cerrahi oranlarında farklılık saptanmamış. Çalışmamızdaki pTY ve 3 yıllık GSK oranı bu çalışmadaya kıyasla daha yüksek, 3 yıllık LRR oranı benzerdi.

Lyon R96-02 Çalışması'nda alt rektum yerleşimli adenokanserli 88 hasta preoperatif 39 Gy/13 fr EBRT veya EBRT sonrası 85 Gy/3 fr brakiterapi boost koluna randomize edilmiş (108). Patolojik tam ve tama yakın yanıt oranları EBRT ve boost kolunda sırasıyla %34 ve %57 olarak bulunmuş ve aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmış. Median 35 ay takipte EBRT kolundaki 43 hastanın 3'ünde (%7), brakiterapi boost kolundaki 45 hastanın 1'inde (%2.2) lokal rekürrens gelişmiş. 2 yıllık LRRS EBRT kolunda %88, brakiterapi boost kolunda ise %92 ve 2 yıllık GSK her iki kolda % 90 olarak raporlanmıştır. Bu çalışmaya kıyasla, çalışmamızdaki patolojik yanıt oranı düşük olmasına rağmen, daha uzun takip sonuçları ile tekrar değerlendirme gerekliliği olsa da, 2 yıllık LRRS ve 2 yıllık GSK oranlarımız benzerdi.

Mendenhall ve ark. tarafından tek başına cerrahi (n=135) ile preoperatif RT sonrası cerrahi (n=148) uygulanan hastaların sonuçları karşılaştırılmış (109). Yirmi sekiz hastaya 35 Gy/20 fr, bir hastaya 31 Gy/12 fr, 78 hastaya 40-50 Gy/1.8 Gy/fr ve 41 hastaya 30 Gy/10 fr şemasında RT uygulanmıştır. RT uygulanan hastalardan total rezeksiyon uygulanan 132 hasta ile tek başına cerrahi uygulanan 135 hastanın 5 yıllık LRRS oranları sırasıyla %96'ya %67, GSK oranları %66'ya %40, hastalığa özgü sağkalımları ise sırasıyla %77'ye %50 olarak raporlanmıştır ve bütün sonuçlarda iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark olduğu görülmüştür. RT uygulanan ve total rezeksiyon yapılan 132 hastadan 14'ünde (%10.6) pTY izlenmiştir. RT sonrası total rezeksiyon yapılan hastaların 5 yıllık lokal rekürrens oranı %8 olarak bulunmuş ve RT şemaları arasında lokal kontrol açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızdaki pTY, 5 yıllık GSK ve kansere özgü sağkalım

oranları bu çalışmadaki RT uygulanan gruptan daha yüksekti. Bu çalışmadaki RT sonrası total rezeke edilen hastaların 5 yıllık LRR oranının bizim çalışmamıza kıyasla daha düşük ve LRRS oranının daha yüksek olmasının sebebi, bu çalışmada klinik olarak rezektabil hastaların dahil edilmiş olması ve total rezeke edilen hastaların rekürrenslerinin raporlanması olabilir.

Haghbin ve ark. preoperatif 1.7-1.8 Gy fraksiyon dozunda toplam 40 Gy RT ile eşzamanlı 5-FU+mitomisin C uygulamasından 4-6 hafta sonra operasyona giden 64 hastanın sonuçlarını bildirmişler (110). Patolojik tam yanıt oranı %12.5, beş yıllık lokal rekürrens oranı %10.9, HSK %64 ve GSK %68 olarak raporlanmış. Bizim çalışmamızdaki pTY ve 5 yıllık GSK oranı bu çalışmaya kıyasla daha yüksek, beş yıllık LRR ve HSK oranları benzerdi.

Chan ve ark. yaptığı bir çalışmada üç farklı RT şeması ile tedavi edilmiş 156 lokal ileri rektum kanserli hastanın sonuçlarını karşılaştırmış (111). Birinci grupta preoperatif 40 Gy RT ile eşzamanlı 5-FU+mitomisin C uygulanmış 54 hasta, ikinci grupta preoperatif 40 Gy RT sonrası tümör yatağına postoperatif 18Gy boost RT ile eşzamanlı 5-FU+lökovorin+mitomisin C uygulanmış 27 hasta ve üçüncü grupta 44 Gy+6 Gy tümör boost ile toplam 50 Gy preoperatif RT sonrası postoperatif 5-FU+ lökovorin uygulanmış 75 hastanın patolojik tam yanıt oranları sırasıyla %4, %15, %25 (p=0.0018) olarak raporlanmış. Üç ve 5 yıllık kansere özgü sağkalımlar birinci grupta sırasıyla %57, %45, ikinci grupta %84, %72 ve üçüncü grupta %86, %83 (p=0.0012), ayrıca 3 ve 5 yıllık progresyonsuz sağkalım oranları birinci grupta %46, %43, ikinci grupta %77, %60 ve üçüncü grupta %79 ile %70 (p=0.0016) olarak raporlanmış (111). Median 4-6 yıllık takipte kaba lokal rekürrens

oranları grup 1,2 ve 3 için sırasıyla % 24, %4, % 7 ve beş yıllık LRRS oranları %67, %96, %92 (p=0.0011) olarak sonuçlanmış. Birinci gruptaki hastalara 1986, ikinci gruptaki hastalara 1989 ve üçüncü gruptaki hastalara 1993 yılından itibaren bu tedavi şemaları uygulanmaya başlanmış. Yazarlar sonuçların birinci gruptan üçüncü gruba doğru giderek iyileşmesinin sebebinin yalnızca doz cevap ilişkisine bağlı olmayabileceğini, üçüncü grupta daha az sayıda fiks tümör ve alt rektum yerleşimli tümör olduğundan ve zamanla cerrahların ve onkologların tecrübe kazanmış olmasından dolayı da iyileşmiş olabileceğini vurgulamıştır. İkinci gruptaki hastaların bir kısmına protokol dışı ameliyat öncesi ek bolus 5-FU uygulanmış. Bu nedenle birinci ve ikinci gruptaki preoperatif RT dozu 40 Gy olmasına rağmen tam yanıt oranı %4'ten % 15'e yükselmiş. İkinci ve üçüncü grup arasında RT dozu 40 Gy'den 50 Gy'e yükseldiğinde ise tam yanıt oranı iki katına çıkmış. Yazarlar tarafından tümör yanıtının RT dozu ile daha ilişkili olduğu vurgulanmış. Bizim çalışmamızdaki pTY ve 5 yıllık HSK oranı bu çalışmadaki 2. gruptan yüksek, 3. grupla benzer olmasına rağmen 5 yıllık LRRS oranının 2 ve 3. gruptan daha düşük olmasının sebebi tümör yerleşim yeri ve özelliklerine bağlı olmuş olabilir. Buna rağmen 5 yıllık kansere özgü sağkalım oranı 3. grup ile benzerdi.

Preoperatif 5-FU ile eşzamanlı 2 Gy fraksiyon dozunda 40, 46 ve 50 Gy RT şemalarını karşılaştıran 134 hastanın dahil edildiği bir çalışmada patolojik tam yanıt oranları sırasıyla %15, %23 ve %33 olarak (p=0.07) ayrıca 2 yıllık LRRS'lar sırasıyla %72, %90 ve %89 (p=0.02), HSK'lar sırasıyla %62, %84 ve %78 (p=0.02) ve GSK'lar sırasıyla %72, %94 ve %92 (p=0.03) olarak raporlanmıştı. Yazarlar

tarafından patolojik tam yanıt oranının doz ile korele arttığını, sağkalımlar açısından 46 Gy ile 50 Gy arasında anlamlı fark olmadığını fakat 40 Gy'e göre daha iyi olduğunu belirtilmiş (112). Bu çalışmadaki 46 ve 50 Gy RT uygulanan hastaların pTY oranları bizim çalışmamıza kıyasla yüksek olmasına rağmen 2 yıllık LRRS, HSK ve GSK oranları benzerdi.

Coucke ve ark. günde iki defa 1.6 Gy raksiyon dozunda toplam 41.6 Gy preoperatif hiperfraksiyone akselere radyoterapi (HART 93-01 çalışması) sonrası bir haftada cerrahi uyguladıkları 250 hastanın sonuçlarını yayınlamış (113). Selektif adjuvan KT genellikle pN+ hastalara uygulanmış. CS pozitiflik oranı %18, ypN+ oranı %47, ypT0 oranı %1.2, evre gerilemesi ise %38 oranında görülmüş. On altı hastada (%6.4) lokal rekürrens izlenmiş, 5 yıllık LRRS oranı %91.7, GSK oranı %59.6 ve HSK oranı %71.5 olarak bulunmuş. GSK için yaşın 64'ün altında olması, ypN0 olması, LVİ olmaması; HSK için cT4'ten düşük T evresi, ypN0, LVİ(-); lokal kontrol içinse CS'ın 2 mm'den fazla olmasının istatistiksel anlamlı olarak iyi prognostik faktörler olduğu gösterilmiş. Bu çalışmada kullanılan şemanın BED eşdeğerinin 5x5Gy şemasına kıyasla antitümöral etki açısından %13-29 daha fazla olduğu ve geç yan etki açısından %4 daha düşük olduğu belirtilmiş. Çalışmamızdaki pTY oranının bu çalışmaya kıyasla daha yüksek olmasının sebebi bu çalışmadaki RT-cerrahi arası sürenin kısa olmasına bağlı RT'nin evre azaltma etkisinin görülememiş olması olabilir. Bu çalışmadaki sonuçlara benzer şekilde bizim çalışmamızda da cerrahi sınır pozitifliği LRRS için, ileri yaş GSK için bağımsız prognostik faktördü. Ayrıca çalışmamızda 5 yıllık HSK ve LRRFS oranı daha düşük olmasına rağmen 5 yıllık GSK oranı daha yüksekti. RT'nin lokal

kontrol, KT'nin uzak hastalık ve sağkalım üzerine etkisi olduğundan, çalışmamızda kullanılan RT doz şemalarının antitümöral etki açısından BED'inin, HART şemasından kısmen düşük olmasına bağlı lokal kontrol daha düşük, çalışmamızdaki KT etkisine bağlı sağkalım daha yüksek sonuçlanmış olabilir.

Wang ve arkadaşları (114), CTV/GTV'ye 22 fraksiyonda 41.8 Gy/50.6 Gy dozda eşzamanlı boost tekniği ile 30 günde kapesitabin ile birlikte preoperatif kemoradyoterapi uyguladıkları lokal ileri evre rektal kanserli 260 hastayı geriye dönük değerlendirmişler. Patolojik tam yanıt oranı %18.5 olarak bulunmuş. Üç yıllık LRRS %94.2, HSK %81.4, kansere özgü sağkalım ise %92.2 olarak bulunmuş. Bu doz fraksiyonasyon şemasının BED'i 35.9 Gy/48.4 Gy olarak hesaplanmış olup pelvik bölgeye uygulanan doz çalışmamızdaki 40 Gy'in BED'i (36.6 Gy) ile benzer/hafif düşük iken, boost dozunun BED'i 50 Gy dozun BED'ine (44.4 Gy) kıyasla hafif yüksektir. Bu çalışmadaki pTY ve 3 yıllık kansere özgü sağkalım oranı bizim çalışmamızdaki ile benzer, 3 yıllık LRRS ve HSK oranları bir miktar daha yüksekti. Bu farkın sebebi cerrahi prosedür farkına veya çalışmadaki boost dozunun görece yüksek BED'e sahip olmasından dolayı, anastomoz bölgesindeki azalmış rekürrens oranına bağlı olabilir.

Yine benzer şemanın kullanıldığı Li ve arkadaşlarının (115) yaptığı faz II tek kollu non-randomize prospektif bir çalışmada lokal ileri rektal kanseri tanısı ile 22 fraksiyonda 41.8 Gy/50.6 Gy eşzamanlı boost tekniği ile preoperatif RT ile oral kapesitabin sonrası TME uygulanan 58 hastada patolojik tam yanıt oranı %31 olarak bildirilmiş. İki yıllık lokal rekürrens oranı %5.7, progresyonsuz (hastaliksız) sağkalım %90.5 ve genel sağkalım oranları %96 olarak raporlanmış.

Zhan ve ark. tek başına TME uygulanan 162 hasta ile preoperatif 30 Gy/10 fr sonrası TME uygulanan 101 hastanın sonuçlarını değerlendirmişler (116). Preoperatif RT grubunda patolojik tam yanıt oranı %5 olarak sonuçlanmış. Ortanca 60 aylık takipte kümülatif lokal rekürrens oranı cerrahi grubunda %5 iken, RT almayan grupta bu oran %18 ($p=0.02$) ve kümülatif uzak metastaz oranları sırasıyla %25 ve %30 ($p=0.36$) olarak raporlanmış. Beş yıllık hastalısız sağkalım cerrahi grubunda %67, preoperatif RT grubunda ise %76 oran ile istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuş ($p=0.03$). Beş yıllık GSK oranları da %77'ye %70 olarak preoperatif RT grubu lehine anlamlı yüksek bulunmuş ($p=0.04$). Çok değişkenli analizde tedavi öncesi CEA seviyesi ile LVI'nin GSK ile ilişkili olduğu, preoperatif RT uygulanmasının ise ilişkili olmadığı bulunmuş. Ayrıca preoperatif RT sonrası TNM evresinde azalma olan hastaların 5 yıllık HSK ve GSK oranlarının daha iyi olduğu görülmüş.

Wang ve ark. preoperatif 30 Gy/10 fr RT sonrası TME uygulanan 382 hastanın sonuçlarını bildirdiler (117). Patolojik tam yanıt oranı %5.5 olarak sonuçlanmış. Ortanca 5.5 yıllık takipte toplam 22 hasta lokal rekürrens gelişmiş. Beş yıllık LRRS %93.6, kansere özgü sağkalım %79 ve GSK %73.6 olarak raporlanmış. Ayrıca çalışmada çok değişkenli analizde cerrahi sınır pozitifliğinin ve ileri TNM evresinin, LRRFS azalmasına etkili faktörler olduğu bulunmuş (117).

Çalışmamızdaki pTY oranı, yukarıda bahsedilen 30 Gy/10 fr şemasının kullanıldığı iki çalışmadan daha yüksekti (116, 117). Bunun sebebi çalışmamızda eşzamanlı KT uygulanması, primer tümör ve lenf nodlarına uygulanan dozun

BED'inin daha yüksek olması ve cerrahiye kadar geçen sürenin daha uzun olması olabilir.

Bisceglia ve ark. 36 Gy/12 fr dozunda preoperatif RT sonrası 3 hafta içinde TME uygulanan 248 hastanın dahil edildiği tek kollu prospektif çalışmanın sonuçlarını yayınlamışlar (118). Cerrahi sınır negatif olan ve uzak metastazı olmayan 223 hastada, patolojik TY oranı %2, beş yıllık lokal rekürrens oranı %6.3, LRRS %93.4, UMSK %82.1, HSK %73.5, GSK %74.2 ve kansere özgü sağkalım oranı %79.7 olarak raporlanmıştır. Bu çalışmada tedavi öncesi evrelemede MRG kullanılmamış ve preoperatif eşzamanlı KT uygulanmamış. RT ortanca 16 günde uygulanmıştır. Toplam tedavi süresini göz önüne alarak hesaplandığında çalışmada kullanılan RT şemasının biyolojik eşdeğer dozu 41.4 Gy olmaktadır. Çalışmamızdaki pTY oranı bu çalışmaya kıyasla daha yüksektir.

But-Hadzic ve ark. tarafından preoperatif eşzamanlı boost IMRT tekniği ile 22 fraksiyonda pelvik bölgeye 41.8 Gy, T2/3 tümöre 46.2 Gy ve T4 tümöre 48.4 Gy doz ve kapesitabin uyguladıkları 51 hastanın dahil edildiği tek kollu prospektif faz 2 çalışmanın sonuçlarını bildirmişler (119). Hastalardan 48'ine ameliyat uygulanmıştır. Patolojik tam yanıt oranı % 25.5, iki yıllık lokal kontrol %100, HSK %90 ve GSK %92.2 oranları olarak raporlanmıştır. Ayrıca bizim çalışmamızdaki bulgulara benzer şekilde, log-rank analizde, patolojik N2 hastalığı olan ve 5-6 kürden az adjuvan KT uygulanan hastaların daha kötü HSK ve GSK'a sahip olduğu raporlanmıştır. Bu çalışmada uygulanan dozların biyolojik eşdeğeri pelvik bölge için 35.9, T2/3 tümörler için 42.1, T4 tümörler için 45.2 Gy'dir. Bizim çalışmamızdaki düşük doz grubunda pelvik bölge dozu olan 36.6 ve tümör boost BED eşdeğeri 44.4

Gy'in bu çalışmadaki dozlar ile benzer olduğu söylenebilir. Çalışmamızdaki düşük doz grubunun 2 yıllık lokal kontrol oranı %100'den az olmasına karşın, 2 yıllık HSK ve GSK oranları benzerdi.

Çalışmamızdaki iki doz grubu arasında patolojik tam yanıt ve pelvik rekürrens oranlarında istatistiksel farklılık saptanmamış olmasına rağmen düşük doz grubunda daha yüksek oranda pTY (%21.9'a %15.1) ve daha az oranda pelvik rekürrens (%2.7'ye %5.6) görülmesinin sebebi, primer tümör ve metastatik lenf nodlarına boost ile 50 Gy uygulanmış olması ve bu dozun 33 günde 25 fraksiyonda 50 Gy dozun (44.4 Gy) zaman faktörü hesaba katılarak elde edilen biyolojik eşdeğerinin, 38 günde 28 fraksiyonda 50.4 Gy dozdan (40.9 Gy) yüksek olması ile açıklanabilir. Fakat standart doz kolunda 13 (%12.3) hastaya 50 Gy/25 fr, 15 hastaya (%14.1) 1.8 Gy fraksiyon dozunda 45 Gy sonrası boost ile 50.4 Gy şeması uygulanmıştır. Bu şemadaki 45 Gy/25 fr pelvik dozun BED eşdeğeri 40 Gy/20 fr benzer sayılabileceğinden ve standart doz grubundaki 50 Gy/25 fr tümör dozunun düşük doz grubundaki tümör dozu ile eşit olması kafa karıştırıcı faktör sayılabilir. Fakat hasta sayısının yetersiz olması sebebi ile homojen grupların karşılaştırılması mümkün olamamıştır.

AJCC ve Amerikan Patoloji Derneği'nin önerisine göre, rektal kanserin doğru bir şekilde evrelendirilebilmesi için çıkarılması gereken en az lenf nodu sayısı 12 olmalıdır (120–122). Fakat preoperatif tedavi uygulanan hastalarda çıkarılan ortalama lenf nodu sayısı, sadece cerrahi uygulanan hastalarda çıkarılan lenf nodu sayısından daha azdır. Ortalama çıkarılan lenf nodu sayısı preoperatif tedavi alan ve almayan hastalarda sırasıyla 13'e 19 ve başka bir çalışmada 7'ye 10

olarak bulunmuş ($p < 0.05$)(123, 124). Minimum çıkarılması gereken lenf nodu sayısı 12 kabul edilirse bu çalışmada preoperatif tedavi alan hastaların sadece %20'sine doğru bir şekilde evreleme yapılmış (123). Bizim çalışmamızda ise tüm hastaların %64.8'inde çıkarılan lenf nodu sayısı 12 ve üzeri, çıkarılan minimum lenf nodu sayısı 1 idi. Buna göre bizim çalışmamızda, doğru bir şekilde evreleme yapılmış olan hasta sayısı ve ortalama çıkarılan lenf nodu sayısı (16.4) bu çalışmaya göre yüksekti. Ayrıca çalışmamızda 12'den az lenf nodu örnekleme yapılmasının sağkalımlar üzerinde istatistiksel anlamlı etkisi olmadığı görüldü.

Literatürde preoperatif RT/KRT ile patolojik tam yanıt oranları %5 ile %29 arasında ve patolojik evre azalması oranları %25 ile %64 arasında raporlanmıştır (76, 95, 110, 125–133). Çalışmamızda ypT0 oranı standart doz grubunda %17, düşük doz grubunda %23.3, tüm grupta %19.6; ypN0 oranı standart doz grubunda %69.8, düşük doz grubunda ise %67.1, tüm grupta %68.7; patolojik tam yanıt (ypT0N0) oranları standart doz grubunda %15.1, düşük doz grubunda %21.9, tüm grupta %17.9 olarak bulundu. Patolojik evre azalması (parsiyel yanıt ve tam yanıt) tüm grupta %81.6 ve iki grup arasında istatistiksel olarak benzerdi. Literatürdeki sonuçları, kullanılan RT doz şemalarının, KT türü ve kür sayılarının, cerrahiye kadar geçen sürenin, tümör özelliklerinin, cerrahi uygulamalarının heterojen olmasından ötürü, çalışmamızdaki sonuçlarla birebir karşılaştırmak çok mümkün olmasa da, düşük doz kolundaki pTY oranının (%21.9) literatürdeki preoperatif standart uzun süreli RT/KRT, kısa süreli RT, TNT veya alterne fraksiyon şemaları uygulanan hastalarla benzerdi.

Lokal rekürrens oranları standart doz ve düşük doz grubu arasında benzer ve genel anlamda literatür ile uyumluydu. Fakat bazı çalışmalara kıyasla lokal kontrolün kısmen kötü olması, eski tanıli hastalarda TME yapılmamış olma ihtimali veya distal cerrahi sınır yakınlığına bağlı olabilir. TME kalitesinin HSK, LRR ve uzak metastaz oranları hatta GSK üzerine etkili olduğu bildirilmiştir (75, 134). Ancak TME yapılıp yapılmadığı ve distal cerrahi sınır çalışmamızda değerlendirilemediği için bunu kesin olarak doğrulayamayız. Bir diğer nedeni ise tümör yerleşiminin alt ve orta rektum çoğunluklu olması olabilir. Alt rektal tümörlerin lokal rekürrens oranlarının üst rektal yerleşimli tümörlere kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir (14, 135). Ayrıca retrospektif doğası gereği tüm hastaların sigmoidoskopi bilgilerine ulaşamadığımızdan, tümör yerleşimini rijid sigmoidoskopi ile değil görüntüleme yöntemi ile belirlediğimizden, gerçekte bu oran daha yüksek olabilir. Hasta sayısının kısıtlı olması ve retrospektif bir çalışma olması sebebiyle rekürrens oranlarının tüm popülasyonu doğru bir şekilde yansıtmaya gücünün düşük olması da göz önüne alınmalıdır.

Çalışmamızdaki kısıtlılıklardan birisi de retrospektif veri eksikliği nedeni ile azaltılmış doz şemasının hastalarda toksisiteyi azaltıp azaltmadığının değerlendirilememiş olmasıdır. Azaltılmış doz şemasının hastalık kontrolünden ödün vermeden akut ve geç toksisiteyi azaltabileceğinin kanıtlanması için daha fazla hasta sayısı ile prospektif olarak toksisiteyi de değerlendiren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu kısıtlılıklara rağmen çalışmamızdaki patolojik T ve N evresinin, rekürrens oranlarının ve sağkalımların gruplar arasında istatistiksel olarak farklı

olmaması, lokorejyonel rekürrenslerin çoğunun lokal bölgede gerçekleşmiş olması, izole pelvik rekürrens oranının tüm grupta %0.5 kadar düşük olması, primer tümöre verilen dozdan ve onkolojik sonuçlardan fedakarlık yapmadan, elektif pelvik lenfatik bölgeye uygulanan azaltılmış 40 Gy/20 fr dozun hastalık kontrolü için yeterli olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca bazı çalışmalara kıyasla lokal rekürrens oranları kısmen yüksek olmasına rağmen HSK ve GSK oranlarının benzer olması, rekürrens sonrası başarılı kurtarma tedavisi uygulandığının bir göstergesi olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Azaltılmış doz grubu ile standart doz grubu arasında, genel sağkalım, hastaliksız sağkalım, lokorejyonel rekürrenssiz sağkalım, pelvik rekürrenssiz sağkalım ve uzak metastazsız sağkalım açısından tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.
- Düşük doz ve standart doz grubunda 5 yıllık LRRS oranları sırasıyla %76.6'ya %75.6, HSK oranları %64.6'ya %68.1, GSK oranları %79.7'ye %77.4, UMSK oranları %67.4'e %68 ve kansere özgü sağkalım oranları ise %86.3'e %82.1 olarak bulundu ($p>0.5$).
- ypT0 oranları standart doz grubunda %17, düşük doz grubunda %23.3, tüm grupta %19.6; ypN0 oranı standart doz grubunda %69.8, düşük doz grubunda ise %67.1, tüm grupta %68.7; patolojik tam yanıt (ypT0N0) oranları standart doz grubunda %15.1, düşük doz grubunda %21.9, tüm grupta %17.9 olarak bulundu ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

- Patolojik evre azalması (parsiyel yanıt ve tam yanıt) tüm grupta %81.6 ve iki grup arasında benzer olarak bulundu.
- Kümülatif lokorejyonel rekürrens, pelvik rekürrens ve uzak metastaz insidansları açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.
- Beş yıllık kümülatif LRR oranları düşük doz grubunda %9.6 (n=7), standart doz grubunda ise %9.4 (n=10) (p=0,88), beş yıllık kümülatif pelvik nüks oranları düşük doz grubunda %2.7 (n=2), standart doz grubunda %4.7 (n=5) (p=0,36) ve beş yıllık kümülatif uzak metastaz oranları ise düşük doz grubunda %17.9, standart doz grubunda %22.6 idi (p=0.37).
- Takip süresince izole pelvik rekürrens sadece 1 hastada (%0.5) izlendi ve standart doz RT grubunda idi.
- Tümör diferansiyasyonunun kötü olmasının, APR uygulanmasının, cerrahi sınır pozitifliğinin, perinöral invazyon varlığının, neoadjuvan KRT'ye tam veya parsiyel yanıt olmamasının ve eşzamanlı KT haricinde neoadjuvan veya adjuvan ek KT uygulanmamış olmasının LRRS açısından bağımsız risk faktörleri olduğu görüldü.
- Az veya andiferansiye tümör histolojisinin, CS pozitifliğinin, neoadjuvan tedaviye yanıtız olmanın ve ek KT uygulanmamasının aynı zamanda genel sağkalım için de bağımsız kötü prognostik faktörler olduğu, bunun dışında tanı anında yaşın 60'ın üzerinde olmasının da GSK açısından negatif risk faktörleri olduğu görüldü.

- UMSK'ı etkileyen tek faktörün neoadjuvan tedaviye yanıtı olmadığı bulundu. HSK için yine neoadjuvan tedavi yanıtının olmaması bağımsız kötü prognostik faktördü bunun dışında PNI varlığının da istatistiksel anlamlı olduğu saptandı.
- Erkek cinsiyet, ileri yaş, kötü diferansiye tümör histolojisi, pT3-4, pN1-2, cerrahi sınır pozitifliği, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon varlığı, neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası tam veya parsiyel yanıt olmaması ve eşzamanlı KT haricinde neoadjuvan veya adjuvan ek KT uygulanmamış olması gibi kötü prognostik/prediktif faktörler varlığında dahi LRRS açısından standart doz ve düşük doz grubu arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığı görüldü.
- Sonuçların genel anlamda literatür ile uyumlu bulunmuş olması ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamış olması, izole pelvik rekürrens oranının tüm grupta %0.5 kadar düşük olması, patolojik tam yanıt oranının %21.9'a ulaşması, 40 Gy azaltılmış elektif pelvik lenfatik dozu sonrası pimer tümör ve metastatik lenf nodlarına 10 Gy boost ile 50 Gy radyoterapi şemasının hastalık kontrolünden ödün vermeden uygulanabileceğini düşündürmektedir.
- Çalışmamızda düşük doz şemasının toksisiteyi azaltıp azaltmadığı değerlendirilememiştir.
- Bu çalışmada düşük doz grubunun, standart doz grubunun sonuçları ile benzer olduğu gösterilmiş olsa da çalışma tasarımı retrospektifti ve hasta sayısının sonuçlar arasındaki minimal farkı saptama gücü düşüktü.
- Düşük doz şemasının hastalık kontrolü açısından standart şema ile eşdeğer olduğunu doğrulamak ve toksisiteyi azaltıp azaltmadığını araştırmak için daha fazla

sayıda hastanın dahil edildiği, doz volüm histogramı ile normal doku dozlarının ve akut/geç toksisitelerin de değeriendirildiği prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Estimated number of deaths in 2020, World, both sexes, all ages. International Agency for Research of Cancer. 2020 [Internet]. 2020 [cited 2023 Nov 27]. Available from: <https://gco.iarc.fr/>.
2. Quirke P, Dixon MF, Durdey P, Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection: Histopathological Study of Lateral Tumour Spread and Surgical Excision. 1986.
3. Heald RJ, Ryall RDH. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. The Lancet. 1986; 327(8496).
4. Gray R, Hills R, Stowe R, Clarke M, Peto R, Buyse M, et al. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: A systematic overview of 8507 patients from 22 randomised trials. Lancet. American Society of Hematology; 2001; 358(9290):1291–304.
5. Bosset JF, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, et al. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: Preliminary results - EORTC 22921. Journal of Clinical Oncology. 2005; 23(24).
6. Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, Bouché O, Chapet O, Closon-Dejardin MT, 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):4620–5.
7. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus Postoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. New England Journal of Medicine. 2004; 351(17):1731–40.
8. Sauer R, Liersch T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2012; 30(16):1926–33.

9. Hofheinz RD, Wenz F, Post S, Matzdorff A, Laechelt S, Hartmann JT, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: A randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13(6).
10. 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. *Lancet Oncol*. 2015; 16(8):979–89.
11. Adam M, Al-Hawary MM, Chen Y-J, Ciombor KK, Cohen S, Deming D, et al. NCCN Guidelines Version 6.2023 Rectal Cancer Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures [Internet]. 2023. Available from: <https://www.nccn.org/home/member->.
12. Cedermark B, Dahlberg M, Glimelius B, Pahlman L. Improved Survival with Preoperative Radiotherapy in Resectable Rectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 1997; 336(14):980–7.
13. Bujko K, Nowacki MP, 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. *British Journal of Surgery*. 2006; 93(10):1215–23.
14. Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, et al. Preoperative Radiotherapy Combined with Total Mesorectal Excision for Resectable Rectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. *New England Journal of Medicine (NEJM/MMS)*; 2001; 345(9):638–46.

15. Peeters KCMJ, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Kranenbarg EK, Putter H, Wiggers T, et al. 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(5):693–701.
16. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, 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.* 2012; 30(31):3827–33.
17. Bahadoer RR, Dijkstra EA, Etten B van, Marijnen CAM, Putter H, Kranenbarg EMK, 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.* Lancet Publishing Group; 2021; 22(1):29–42.
18. Birgisson H, Páhlman L, Gunnarsson U, Glimelius B. Late adverse effects of radiation therapy for rectal cancer - A systematic overview. *Acta Oncologica.* 2007.
19. Birgisson H, Páhlman L, Gunnarsson U, Glimelius B. Occurrence of second cancers in patients treated with radiotherapy for rectal cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2005; 23(25).
20. Birgisson H, Páhlman L, Gunnarsson U, Glimelius B. Adverse effects of preoperative radiation therapy for rectal cancer: Long-term follow-up of the Swedish Rectal Cancer Trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2005; 23(34).
21. Rahbari NN, Elbers H, Askoxylakis V, Motschall E, Bork U, Bü Chler MW, et al. Neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Surg Oncol.* 2013; 20(13):4169–82.

22. Peeters KCMJ, Velde CJH van de, Leer JWH, Martijn H, Junggeburgt JMC, Kranenbarg EK, et al. Late Side Effects of Short-Course Preoperative Radiotherapy Combined With Total Mesorectal Excision for Rectal Cancer: Increased Bowel Dysfunction in Irradiated Patients—A Dutch Colorectal Cancer Group Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2005; 23(25):6199–206.
23. Syk E, Torkzad MR, Blomqvist L, Ljungqvist O, Glimelius B. Radiological findings do not support lateral residual tumour as a major cause of local recurrence of rectal cancer. *British Journal of Surgery*. 2006; 93(1):113–9.
24. Syk E, Torkzad MR, Blomqvist L, Nilsson PJ, Glimelius B. Local Recurrence in Rectal Cancer: Anatomic Localization and Effect on Radiation Target. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 72(3):658–64.
25. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*. Wiley; 2023; 73(1):17–48.
26. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü [Internet]. [cited 2023 Nov 27]. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/Dokumanlar/Istatistikler/Kanser_Rapor_2018.pdf.
27. Cheng L, Eng C, Nieman LZ, Kapadia AS, Du XL. Trends in colorectal cancer incidence by anatomic site and disease stage in the United States from 1976 to 2005. *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials*. 2011; 34(6):573–80.
28. Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, Fedewa SA, Butterly LF, Anderson JC, et al. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. Wiley; 2020; 70(3):145–64.
29. Hannan LM, Jacobs EJ, Thun MJ. The Association between Cigarette Smoking and Risk of Colorectal Cancer in a Large Prospective Cohort from the United States. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2009; 18(12):3362–7.
30. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, Ghissassi F El, Benbrahim-Tallaa L, et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol*. 2015; 16(16):1599–600.

31. Jackson A, Powers H. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective. Continuous Update Project Expert Report. [Internet]. 2018 [cited 2023 Nov 30]. Available from: <https://www.wcrf.org/diet-activity-and-cancer/cancer-types/colorectal-cancer/>.
32. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med*. 1990; 323(18).
33. Ness RM, Llor X, Chair V, Abbadessa B, Ali Abbass M, Lurie RH, et al. NCCN Guidelines Version 1.2023 Colorectal Cancer Screening [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 26]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colorectal_screening.pdf.
34. Gupta S, Weiss JM, Burke CA, Chung DC, Clayback KM, Dallas S, et al. NCCN Guidelines Version 1.2023 Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 26]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf.
35. Ling C-R, Wang R, Wang M-J, Ping J, Zhuang W. Prognosis and value of preoperative radiotherapy in locally advanced rectal signet-ring cell carcinoma. *Sci Rep*. 2017; 7(1):45334.
36. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2017; 28.
37. Zhang G, Cai Y, Xu G. Diagnostic Accuracy of MRI for Assessment of T Category and Circumferential Resection Margin Involvement in Patients With Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2016; 59(8):789–99.
38. Balyasnikova S, Brown G. Optimal Imaging Strategies for Rectal Cancer Staging and Ongoing Management. *Curr Treat Options Oncol*. 2016; 17(6):32.
39. Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, Norstein J, Eide TJ, Myrvold HE, et al. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total

- mesorectal excision for rectal cancer. *British Journal of Surgery*. 2002; 89(3):327–34.
40. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, et al. Prognostic Factors in Colorectal Cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2000; 124(7):979–94.
41. Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE, Wolmark N, O’Connell MJ, Begovic M, et al. Impact of T and N Stage and Treatment on Survival and Relapse in Adjuvant Rectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2004; 22(10):1785–96.
42. Huang B, Mo S, Zhu L, Xu T, Cai G. The survival and clinicopathological differences between patients with stage IIIA and stage II rectal cancer: An analysis of 12,036 patients in the SEER database. *Oncotarget*. 2016; 7(48):79787–96.
43. Liebig C, Ayala G, Wilks J, Verstovsek G, Liu H, Agarwal N, et al. Perineural Invasion Is an Independent Predictor of Outcome in Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2009; 27(31):5131–7.
44. Fokas E, Liersch T, Fietkau R, Hohenberger W, Beissbarth T, Hess C, et al. Tumor regression grading after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal carcinoma revisited: Updated results of the CAO/ARO/AIO-94 trial. *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology; 2014; 32(15):1554–62.
45. Lugli A, Kirsch R, Ajioka Y, Bosman F, Cathomas G, Dawson H, et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. *Modern Pathology*. 2017; 30(9):1299–311.
46. Borstlap WAA, Coeymans TJ, Tanis PJ, Marijnen CAM, Cunningham C, Bemelman WA, et al. Meta-analysis of oncological outcomes after local excision of pT1–2 rectal cancer requiring adjuvant (chemo)radiotherapy or completion surgery. *British Journal of Surgery*. 2016; 103(9):1105–16.

47. Willett CG, Badizadegan K, Ancukiewicz M, Shellito PC. Prognostic factors in Stage T3NO rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 1999; 42(2):167–73.
48. LAI L, FULLER C, KACHNIC L, THOMASJR C. Can Pelvic Radiotherapy Be Omitted in Select Patients With Rectal Cancer? *Semin Oncol*. 2006; 33:70–4.
49. Tepper JE, O’Connell M, Niedzwiecki D, Hollis DR, Benson AB, Cummings B, et al. Adjuvant therapy in rectal cancer: Analysis of stage, sex, and local control - Final report of Intergroup 0114. *Journal of Clinical Oncology*. 2002; 20(7):1744–50.
50. Smalley SR, Benedetti JK, Williamson SK, Robertson JM, Estes NC, Maher T, et al. Phase III trial of fluorouracil-based chemotherapy regimens plus radiotherapy in postoperative adjuvant rectal cancer: GI INT 0144. *Journal of Clinical Oncology*. 2006; 24(22):3542–7.
51. O’Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, Krook JE, Macdonald JS, Haller DG, et al. Improving Adjuvant Therapy for Rectal Cancer by Combining Protracted-Infusion Fluorouracil with Radiation Therapy after Curative Surgery. *New England Journal of Medicine*. 1994; 331(8):502–7.
52. Song C, Song S, Kim JS, Oh HK, Kim DW, Lee KW, et al. Impact of postoperative chemoradiotherapy versus chemotherapy alone on recurrence and survival in patients with stage II and III upper rectal cancer: A propensity score-matched analysis. *PLoS One*. 2015; 10(4).
53. Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, Cedermark B, Glimelius B, Gunnarsson U. Swedish rectal cancer trial: Long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *Journal of Clinical Oncology*. 2005; 23(24):5644–50.
54. Gijn W van, M Marijnen CA, Nagtegaal ID, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Putter H, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. www.thelancet.com/oncology [Internet]. 2011; 12:575–82. Available from: www.thelancet.com/oncology.

55. Garcia-Aguilar J, Patil S, Gollub MJ, Kim JK, Yuval JB, Thompson HM, et al. Organ Preservation in Patients With Rectal Adenocarcinoma Treated With Total Neoadjuvant Therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2022; 40(23):2546–56.
56. Gerard A, Buyse M, Sc M, Nordlinger B, Loygue J, Pene F, et al. Preoperative Radiotherapy as Adjuvant Treatment in Rectal Cancer Final Results of a Randomized Study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). 1988.
57. Horn A, Halvorsen JF, Dahl O. Preoperative Radiotherapy in Operable Rectal Cancer. *Diseases of the COLON RECTUM*. 1990.
58. Stockholm Rectal Cancer Study Group. Preoperative short-term radiation therapy in operable rectal carcinoma: A prospective randomized trial. *Cancer*. 1990; 66(1):49–55.
59. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, Wieand HS, Collins RT, Beart RW, et al. Effective Surgical Adjuvant Therapy for High-Risk Rectal Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 1991; 324(11):709–15.
60. Marsh PJ, James RD, Schofield PF. Adjuvant preoperative radiotherapy for locally advanced rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum*. 1994; 37(12):1205–14.
61. Pålman L, Glimelius B. The value of adjuvant radio(chemo)therapy for rectal cancer. *Eur J Cancer*. 1995; 31(7–8):1347–50.
62. Enker WE, Thaler HT, Cranor ML, Polyak T. Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg*. 1995; 181(4):335–46.
63. McCall JL, Cox MR, Wattchow DA. Analysis of local recurrence rates after surgery alone for rectal cancer. *Int J Colorect Dis*. 1995.
64. Holyoke ED, Mittelman A, Panahon A. Prolongation of the Disease-Free Interval in Surgically Treated Rectal Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 1985; 312(23):1465–72.

65. Thomas PRM, Lindblad AS. Adjuvant postoperative radiotherapy and chemotherapy in rectal carcinoma: A review of the gastrointestinal tumor study group experience. *Radiotherapy and Oncology*. 1988; 13(4).
66. Fisher B, Wolmark N, Rockette H, Redmond C, Deutsch M, Lawrence Wickerham D, et al. Postoperative Adjuvant Chemotherapy or Radiation Therapy for Rectal Cancer: Results From NSABP Protocol R-01. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 1988; 80(1):21–9. Available from: <https://academic.oup.com/jnci/article-abstract/80/1/21/886000>.
67. Wolmark N, Wieand HS, Hyams DM, Colangelo L, Dimitrov N V, Romond EH, et al. Randomized Trial of Postoperative Adjuvant Chemotherapy With or Without Radiotherapy for Carcinoma of the Rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02. *J Natl Cancer Inst*. 2000.
68. Cammà C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxi`, AC, Cottone M. Preoperative Radiotherapy for Resectable Rectal Cancer A Meta-analysis. *JAMA* [Internet]. 2000. Available from: www.jama.com.
69. Kusters M, Marijnen CAM, Velde CJH van de, Rutten HJT, Lahaye MJ, Kim JH, et al. Patterns of local recurrence in rectal cancer; a study of the Dutch TME trial. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2010; 36(5):470–6.
70. Bosset JF, Calais G, Mineur L, Maingon P, Stojanovic-Rundic S, Bensadoun RJ, et al. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: Long-term results of the EORTC 22921 randomised study. *Lancet Oncol*. 2014; 15(2):184–90.
71. Bosset J-F, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, et al. Chemotherapy with Preoperative Radiotherapy in Rectal Cancer [Internet]. 2006. Available from: www.nejm.org.
72. Brændengen M, Tveit KM, Berglund Å, Birkemeyer E, Frykholm G, Pålman L, et al. Randomized phase III study comparing preoperative radiotherapy with

chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology; 2008; 26(22):3687–94.

73. Roh MS, Colangelo LH, O’Connell MJ, Yothers G, Deutsch M, Allegra CJ, 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):5124–30.
74. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, 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*. Elsevier B.V.; 2009; 373(9666):811–20.
75. Quirke P, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, Couture J, et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG C016 randomised clinical trial. *The Lancet*. Elsevier B.V.; 2009; 373(9666):821–8.
76. Aschele C, Cionini L, Lonardi S, Pinto C, Cordio S, Rosati G, et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: Pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2011; 29(20).
77. Aschele C, Lonardi S, Cionini L, Pinto C, Cordio SS, Rosati G, et al. Final results of STAR-01: A randomized phase III trial comparing preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2016; 34(15_suppl):3521–3521.
78. Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Martel-Laffay I, Hennequin C, Etienne PL, et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: Results of the phase III trial accord 12/0405-Prodige 2. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28(10):1638–44.

79. Gérard J-P, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Martel-Lafay I, Hennequin C, Etienne P-L, et al. Clinical Outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 Randomized Trial in Rectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2012; 30(36):4558–65.
80. Azria D, Doyen J, Jarlier M, Martel-Lafay I, Hennequin C, Etienne P, et al. Late toxicities and clinical outcome at 5 years of the ACCORD 12/0405-PRODIGE 02 trial comparing two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for intermediate-risk rectal cancer. *Annals of Oncology*. 2017; 28(10):2436–42.
81. O’Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW, Petrelli NJ, Allegra CJ, Sharif S, et al. Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: Surgical end points from national surgical adjuvant breast and bowel project trial R-04. *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology; 2014; 32(18):1927–34.
82. Bujko K, Wyrwicz L, Rutkowski A, Malinowska M, Pietrzak L, Kryński J, et al. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: Results of a randomized phase III study. *Annals of Oncology*. Oxford University Press; 2016; 27(5):834–42.
83. Ciseł B, Pietrzak L, Michalski W, Wyrwicz L, Rutkowski A, Kosakowska E, 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. *Annals of Oncology*. Oxford University Press; 2019; 30(8):1298–303.
84. Conroy T, Bosset J-F, Etienne P-L, Rio E, François É, Mesgouez-Nebout N, 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. *Lancet Oncol*. 2021; 22(5):702–15.
85. Jin J, Tang Y, Hu C, Jiang L-M, Jiang J, Li N, et al. Multicenter, Randomized, Phase III Trial of Short-Term Radiotherapy Plus Chemotherapy Versus Long-Term

Chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer (STELLAR). *Journal of Clinical Oncology*. 2022; 40(15):1681–92.

86. Rödel C, Liersch T, Becker H, Fietkau R, Hohenberger W, Hothorn T, et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13(7):679–87.
87. Deng Y, Chi P, Lan P, Wang L, Chen W, Cui L, et al. Modified FOLFOX6 with or without radiation versus fluorouracil and leucovorin with radiation in neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer: Initial results of the Chinese FOWARC multicenter, open-label, randomized three-arm phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology; 2016; 34(27):3300–7.
88. Deng Y, Chi P, Lan P, Wang L, Chen W, Cui L, et al. Neoadjuvant Modified FOLFOX6 With or Without Radiation Versus Fluorouracil Plus Radiation for Locally Advanced Rectal Cancer: Final Results of the Chinese FOWARC Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2019; 37(34):3223–33.
89. Xie Y, Lin J, Wang X, Wang P, Zhuang Z, Zou Q, et al. The Addition of Preoperative Radiation Is Insufficient for Lateral Pelvic Control in a Subgroup of Patients With Low Locally Advanced Rectal Cancer: A Post Hoc Study of a Randomized Controlled Trial. *Dis Colon Rectum*. Lippincott Williams and Wilkins; 2021; 64(11):1321–30.
90. Garcia-Aguilar J, Chow OS, Smith DD, Marcet JE, Cataldo PA, Varma MG, et al. Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: A multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. Lancet Publishing Group; 2015; 16(8):957–66.
91. Quah H, Chou JF, Gonen M, Shia J, Schrag D, Saltz LB, et al. Pathologic stage is most prognostic of disease-free survival in locally advanced rectal cancer patients after preoperative chemoradiation. *Cancer*. 2008; 113(1):57–64.

92. Cui J, Yang L, Guo L, Shao Y, Tan D, Li N, et al. The combination of early treatment response and ypT stage is a novel metric to stage rectal cancer patients treated with neoadjuvant chemoradiotherapy. *Oncotarget*. 2017; 8(23):37845–54.
93. Díaz-González JA, Calvo FA, Cortés J, García-Sabrido JL, Gómez-Espí M, Valle E del, et al. Prognostic factors for disease-free survival in patients with T3–4 or N+ rectal cancer treated with preoperative chemoradiation therapy, surgery, and intraoperative irradiation. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. 2006; 64(4):1122–8.
94. Valentini V, Coco C, Picciocchi A, Morganti AG, Trodella L, Ciabattini A, et al. Does downstaging predict improved outcome after preoperative chemoradiation for extraperitoneal locally advanced rectal cancer? A long-term analysis of 165 patients. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. 2002; 53(3):664–74.
95. Kaminsky-Forrett M-C, Conroy T, Luporsi E, Peiffert D, Lapeyre M, Boissel P, et al. Prognostic implications of downstaging following preoperative radiation therapy for operable T3-T4 rectal cancer. 1998.
96. Fietkau R, Barten M, Klautke G, Klar E, Ludwig K, Thomas H, et al. Postoperative Chemotherapy May Not Be Necessary for Patients With ypN0-Category After Neoadjuvant Chemoradiotherapy of Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2006; 49(9):1284–92.
97. Park JJ, You YN, Agarwal A, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Eng C, et al. Neoadjuvant Treatment Response As an Early Response Indicator for Patients With Rectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2012; 30(15):1770–6.
98. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, Das P, Rödel C, Kuo L-J, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2010; 11(9):835–44.

99. Rades D, Kuhn H, Schultze J, Homann N, Brandenburg B, Schulte R, et al. Prognostic Factors Affecting Locally Recurrent Rectal Cancer and Clinical Significance of Hemoglobin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 70(4).
100. Vecchio FM, Valentini V, Minsky BD, Padula GDA, Venkatraman ES, Balducci M, et al. The relationship of pathologic tumor regression grade (TRG) and outcomes after preoperative therapy in rectal cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics.* 2005; 62(3):752–60.
101. Rödel C, Martus P, Papadopoulos T, Füzesi L, Klimpfing M, Fietkau R, et al. Prognostic Significance of Tumor Regression After Preoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2005; 23(34):8688–96.
102. Viani GA, Stefano EJ, Soares FV, Afonso SL. Evaluation of biologic effective dose and schedule of fractionation for preoperative radiotherapy for rectal cancer: Meta-analyses and meta-regression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 80(4):985–91.
103. Jones B, Dale RG. Mathematical models of tumour and normal tissue response. *Acta Oncol (Madr).* 1999; 38(7):883–93.
104. Fowler JF. The British Journal of Radiology The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. 77M? *British Journal of Radiology.* 1989.
105. Neto JAR, Quilici FA, Reis JA. A comparison of nonoperative vs. preoperative radiotherapy in rectal carcinoma: A 10-year Randomized Trial. *Dis Colon Rectum.* 1989; 32(8):702–10.
106. Medical Research Council Rectal Cancer Working Party. Randomised trial of surgery alone versus radiotherapy followed by surgery for potentially operable locally advanced rectal cancer. *Lancet. Elsevier B.V.;* 1996; 348(9042):1605–10.
107. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, Vignal J, Grandjean J-P, Partensky C, et al. Influence of the Interval Between Preoperative Radiation Therapy and Surgery on Downstaging and on the Rate of Sphincter-Sparing Surgery for Rectal Cancer: The

Lyon R90-01 Randomized Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 1999; 17(8):2396–2396.

108. Gerard JP, Chapet O, Nemoz C, Hartweg J, Romestaing P, Coquard R, et al. Improved sphincter preservation in low rectal cancer with high-dose preoperative radiotherapy: The Lyon R96-02 randomized trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2004; 22(12):2404–9.
109. Mendenhall WM, Bland KI, Copeland EM, Summers GE, Pfaff WW, Souba WW, et al. Does Preoperative Radiation Therapy Enhance the Probability of Local Control and Survival in High-risk Distal Rectal Cancer? *Ann Surg*. 1992; 215(6):696–710.
110. Haghbin M, Sischy B, Hinson J. Combined modality preoperative therapy in poor prognostic rectal adenocarcinoma. *Radiotherapy and Oncology*. 1988; 13:75–81.
111. Chan AKP, Wong AO, Langevin J, Jenken D, Heine J, Buie D, et al. Preoperative chemotherapy and pelvic radiation for tethered or fixed rectal cancer: A phase II dose escalation study. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. 2000; 48(3):843–56.
112. Wiltshire KL, Ward IG, Swallow C, Oza AM, Cummings B, Pond GR, et al. Preoperative radiation with concurrent chemotherapy for resectable rectal cancer: Effect of dose escalation on pathologic complete response, local recurrence-free survival, disease-free survival, and overall survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; 64(3):709–16.
113. Coucke PA, Notter M, Stamm B, Matter M, Fasolini F, Schlumpf R, et al. Preoperative hyperfractionated accelerated radiotherapy (HART) in locally advanced rectal cancer (LARC) immediately followed by surgery. A prospective phase II trial. *Radiotherapy and Oncology*. 2006; 79(1):52–8.
114. Wang L, Li ZY, Li ZW, Li YH, Sun YS, Ji JF, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant intensity-modulated radiotherapy with concurrent capecitabine for locally advanced rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. Lippincott Williams and Wilkins; 2015; 58(2):186–92.

115. Li JL, Ji JF, Cai Y, Li XF, Li YH, Wu H, et al. Preoperative concomitant boost intensity-modulated radiotherapy with oral capecitabine in locally advanced mid-low rectal cancer: A phase II trial. *Radiotherapy and Oncology*. 2012; 102(1):4–9.
116. Zhan T, Gu J, Li M, Du C. Intermediate-fraction neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer. *Diseases of the Colon and Rectum*. 2013.
117. Wang L, Li YH, Cai Y, Zhan TC, Gu J. Intermediate neoadjuvant radiotherapy combined with total mesorectal excision for locally advanced rectal cancer: Outcomes after a median follow-up of 5 years. *Clin Colorectal Cancer*. Elsevier Inc.; 2016; 15(2):152–7.
118. Bisceglia G, Mastrodonato N, Tardio B, Mazzoccoli G, Corsa P, Troiano M, et al. Intermediate neoadjuvant radiotherapy for T3 low/middle rectal cancer: postoperative outcomes of a non-controlled clinical trial. *Oncotarget*. 2014; 5(22):11143–53.
119. But-Hadzic J, Velenik V, Vaneja Velenik A. Preoperative intensity-modulated chemoradiation therapy with simultaneous integrated boost in rectal cancer: 2-year follow-up results of phase II study. *Radiol Oncol [Internet]*. 2018; 52(1):23–9. Available from: www.radioloncol.com.
120. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, et al. Prognostic Factors in Colorectal Cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2000; 124(7):979–94.
121. Compton CC, Greene FL. The Staging of Colorectal Cancer: 2004 and Beyond. *CA Cancer J Clin*. 2004; 54(6):295–308.
122. Sobin LH, Greene FL. TNM classification. *Cancer*. 2001; 92(2):452–452.
123. Baxter NN, Morris AM, Rothenberger DA, Tepper JE. Impact of preoperative radiation for rectal cancer on subsequent lymph node evaluation: A population-based analysis. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*. 2005; 61(2):426–31.

124. Wichmann MW. Effect of Preoperative Radiochemotherapy on Lymph Node Retrieval After Resection of Rectal Cancer. *Archives of Surgery*. 2002; 137(2):206.
125. Valentini V, Coco C, Cellini N, Picciocchi A, Genovesi D, Mantini G, et al. Preoperative chemoradiation for extraperitoneal T3 rectal cancer: Acute toxicity, tumor response, and sphincter preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* . 1998; 40:1067–75.
126. Rich TA, Skibber JM, Ajani JA, Buchholz DJ, Cleary KR, Dubrow RA, et al. Preoperative infusional chemoradiation therapy for Stage T3 rectal cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 1995; 32(4):1025–9.
127. Janjan NA, Khoo VS, Abbruzzese J, Pazdur R, Dubrow R, Cleary KR, et al. Tumor downstaging and sphincter preservation with preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 1999; 44(5):1027–38.
128. Ahmad NR, Marks G. High-dose preoperative radiation for cancer of the rectum: Impact of radiation dose on patterns of failure and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993; 27:773–8.
129. Ahmad NR, Nagle D. Long-term results of preoperative radiation therapy alone for stage T3 and T4 rectal cancer. *Br J Surg*. 1997; 84(10):1445–8.
130. Minsky BD, Cohen AM, Enker WE, Saltz L, Guillem JG, Paty PB, et al. Preoperative 5-FU, low-dose leucovorin, and radiation therapy for locally advanced and unresectable rectal cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 1997; 37(2):289–95.
131. Wagman R, Minsky BD, Cohen AM, Guillem JG, Paty PP. 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):51–7.

132. Chen E-T, Mohiuddin M, Brodovsky H, Fishbein G, Marks G. Downstaging of advanced rectal cancer following combined preoperative chemotherapy and high dose radiation. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. 1994; 30(1):169–75.
133. Chari RS, Tyler DS, Anscher MS, Russell L, Clary BM, Hathorn J, et al. Preoperative Radiation and Chemotherapy in the Treatment of Adenocarcinoma of the Rectum. *Ann Surg*. 1995; 221(6):778–87.
134. Kitz J, Fokas E, Beissbarth T, Ströbel P, Wittekind C, Hartmann A, et al. Association of Plane of Total Mesorectal Excision With Prognosis of Rectal Cancer. *JAMA Surg*. 2018; 153(8):e181607.
135. Wibe A, Syse A, Andersen E, Tretli S, Myrvold HE, Søreide O. Oncological Outcomes After Total Mesorectal Excision for Cure for Cancer of the Lower Rectum: Anterior vs. Abdominoperineal Resection. *Dis Colon Rectum*. 2004; 47(1):48–58.

8. ÖZET

ELEKTİF PELVİK LENFATİK ALANA YÖNELİK AZALTILMIŞ DOZ VE STANDART DOZ NEOADJUVAN RADYOTERAPİ UYGULANAN REKTUM KANSERLİ HASTALARIN ONKOLOJİK SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Bu çalışmada kliniğimizde 2011-2021 yılları arasında, standart preoperatif uzun süreli 45-50,4 Gy/25-28 fraksiyon kemoradyoterapi alan hastalarımızla (n=106), elektif pelvik lenfatik bölgeye 40 Gy/20 fraksiyon azaltılmış doz sonrası sonrası pimer tümör ve metastatik lenf nodlarına 10 Gy/5 fraksiyon boost ile toplam 50 Gy kemoradyoterapi uyguladığımız hastalarımızın (n=73) sonuçlarını geriye dönük olarak karşılaştırdık.

Azaltılmış doz grubu ile standart doz grubu arasında, patolojik tam yanıt oranları (%21.9'a %15.1), kümülatif lokorejyonel rekürrens (5 yılda %9.6'ya %9.4), kümülatif pelvik rekürrens (5 yılda %2.7'ye %4.7) ve kümülatif uzak metastaz (5 yılda %17.9'a %22.6) oranları açısından ayrıca, tek ve çok değişkenli analizlerde genel sağkalım (5 yılda %79.7'ye %77.4), hastaliksız sağkalım (5 yılda %64.6'ya %68.1), lokorejyonel rekürrenssiz sağkalım (5 yılda %76.6'ya %75.6), pelvik rekürrenssiz sağkalım (5 yılda %76.1'e %75), uzak metastazsız sağkalım (5 yılda %67.4'e %68) ve kansere özgü sağkalım (5 yılda %86.3'e %82.1) açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Kötü diferansiye tümör histolojisi, abdominoperineal rezeksiyon uygulanması, cerrahi sınır (CS) pozitifliği, perinöral invazyon (PNİ) varlığı, neoadjuvan tedaviye yanıt olmaması, neoadjuvan veya adjuvan ek kemoterapi uygulanmamış olması, lokorejyonel rekürrenssiz sağkalım

için bağımsız kötü prognostik/prediktif faktörlerdi. Erkek cinsiyet, ileri yaş, kötü diferansiye tümör histolojisi, pT3-4, pN1-2, CS pozitifliği, lenfovasküler invazyon, PNI varlığı, neoadjuvan tedaviye yanıt olmaması ve ek kemoterapi uygulanmamış olması gibi kötü prognostik/prediktif faktörler varlığında dahi lokorejyonel rekürrensiz sağkalım açısından düşük doz ve standart doz radyoterapi grubu arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığı görüldü.

Sonuçlar, azaltılmış doz şemasının, tümör yanıtı ve hastalık kontrolü açısından standart doz şeması ile eşdeğer olduğunu öngörmektedir. Bu bulguları doğrulamak amacıyla, prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Rektal adenokarsinom, elektif, pelvik lenfatik, preoperatif, kemoradyoterapi

9. ABSTRACT

COMPARISON OF ONCOLOGICAL OUTCOMES IN RECTAL CANCER PATIENTS UNDERGOING REDUCED-DOSE AND STANDARD-DOSE NEOADJUVANT RADIOTHERAPY TARGETING ELECTIVE PELVIC LYMPHATIC AREA

In this study, we retrospectively compared the outcomes of patients who received standard preoperative long-course chemoradiotherapy with a total dose of 45-50.4 Gy/25-28 fractions (n=106) between 2011 and 2021 in our clinic, with those who received reduced-dose therapy. The reduced-dose group received 40 Gy/20 fractions to the elective pelvic lymphatic region followed by a 10 Gy/5 fractions boost to the primary tumor and metastatic lymph nodes, totaling 50 Gy chemoradiotherapy (n=73).

Between the reduced-dose and standard dose groups, no statistically significant differences were observed in terms of pathological complete response (21.9% vs 15.1%), cumulative locoregional recurrence (5 years: 9.6% vs 9.4%), cumulative pelvic recurrence (5 years: 2.7% vs 4.7%), and cumulative distant metastasis rates (5 years: 17.9% vs 22.6%). Moreover, both univariate and multivariate analyses revealed no statistically significant differences in overall survival (5 years: 79.7% vs 77.4%), disease-free survival (5 years: 64.6% vs 68.1%), locoregional recurrence-free survival (5 years: 76.6% vs 75.6%), pelvic recurrence-free survival (5 years: 76.1% vs 75%), distant metastasis-free survival (5 years: 67.4% vs 68%), and cancer-specific survival (5 years: 86.3% vs 82.1%).

Poorly differentiated tumor histology, abdominoperineal resection, positive surgical margins (SM), presence of perineural invasion (PNI), lack of response to neoadjuvant treatment, and absence of neoadjuvant or adjuvant chemotherapy were identified as independent poor prognostic/predictive factors for locoregional recurrence-free survival. Despite the presence of poor prognostic/predictive factors such as male gender, advanced age, poorly differentiated tumor histology, pT3-4, pN1-2, positive SM, lymphovascular invasion, presence of PNI, lack of response to neoadjuvant treatment, and absence of additional chemotherapy, there was no statistically significant difference observed in locoregional recurrence-free survival between the low-dose and standard dose radiotherapy groups.

The results suggest that the reduced-dose regimen is equivalent to the standard dose scheme in terms of tumor response and disease control. Prospective randomized trials are warranted to confirm these findings.

Key Words : Rectal adenocarcinoma, elective, pelvic lymphatic, preoperative, chemoradiotherapy