



**T.C.
S.B. ANKARA NUMUNE
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ KLİNİĞİ**

**KLİNİK EĞİTİM VE İDARİ SORUMLUSU
Uzm. Dr. NALAN ASLAN**

**REKTUM KANSERİNDE PREOPERATİF
KEMORADYOTERAPİNİN SFİNKTER KORUYUCU
CERRAHİYE KATKISI**

**Dr. Eda TAŞ
UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA
2012**



**T.C.
S.B. ANKARA NUMUNE
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ KLİNİĞİ**

**REKTUM KANSERİNDE PREOPERATİF
KEMORADYOTERAPİNİN SFİNKTER KORUYUCU
CERRAHİYE KATKISI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Eda TAŞ

**Tez Danışmanı
Dr. Rahşan HABİBOĞLU**

ANKARA

2012

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimime katkılarından dolayı sayın hocam, emekli klinik şefimiz Uzm. Dr. Mübeccel Tümöz'e, klinik idari ve eğitim sorumlusu Uzm. Dr. Nalan Aslan'a,

Tezimin her aşamasında ve asistanlık eğitimim süresince manevi destek ve bilgi birikiminden her zaman yararlandığım tez danışmanım Uzm. Dr. Rahşan Habiboğlu Gündoğan Habiboğlu'na,

Deneyimlerini benimle paylasan, sıcak ilgi, destek ve yakınlıklarını, her zaman yanımda hissettiğim kliniğimiz uzmanlarına ve asistanlarına, özellikle Uzm. Dr. Neslihan Özkeleş ve Asist. Dr. Z. Arda Kaymak'a

Kliniğimizin değerli fizik mühendisleri, teknisyenleri, hemşireleri, sekreterleri ve diğer personellerine,

Tüm hayatım boyunca hep yanımda olup sabır ve özveri ile bana destek veren annem, babam ve kardeşim Emrah'a,

Çok zorlu bir seneyi benimle beraber göğüsleyen, desteğini ve sabrını esirgemeyen sevgili Okan Küçük'e minnet ve teşekkürü bir borç bilirim.

Haziran 2012 Ankara

Dr. Eda Taş

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Rektum Kanseri	3
2.1.1. Anatomi ve Histoloji	3
2.1.2. Prognostik Faktörler	4
2.1.3. Görüntüleme Yöntemleri ve Tanı	5
2.1.4. Evreleme	6
2.2. Rektum Kanseri Tedavisi	9
2.2.1. Erken Evre Hastalıkta Primer ve Adjuvan Tedavi	9
2.2.2. Evre II-III Rezektabl Rektum Kanserinde Primer ve Adjuvan Tedavi..	10
2.2.3. Unrezektabl Lokal İleri Hastalıkta Tedavi Yaklaşımı	15
2.2.4. Metastatik Hastalık	16
2.2.5. Yan Etki Değerlendirilmesi	16
2.2.6. Takip	18
2.2.7. Rektum Kanseri Tedavisinde Yeni Gelişmeler	18
3. HASTALAR VE YÖNTEM	19
3.1. Hastalar	19
3.1.1. Çalışmaya Alınma Ölçütleri	19
3.2. Yöntem	19
3.2.1. Radyoterapi	20
3.2.2. Radyoterapi ile Eş Zamanlı Kemoterapi	21
3.2.3. Radyolojik Yanıt Değerlendirmesi.....	22
3.2.4. Cerrahi.....	22
3.2.5. Patolojik Evre ve Yanıt Değerlendirmesi	22
3.2.6. Kemoterapi	23

3.2.7. Akut Yan Etki Değerlendirmesi.....	23
3.2.8. Tedavi Sonrası Takip.....	23
3.2.9. İstatiksel Analiz.....	24
4. BULGULAR	25
4.1. Hasta Karakteristikleri	25
4.2. Preoperatif Kemoradyoterapi şeması	27
4.3. Yan Etkiler	27
4.4. Tedavi Sonrası Klinik Evreleme	29
4.5. Cerrahiye Kadar Geçen Süre	29
4.6. Cerrahi	30
4.7. Patolojik sonuçlar	31
4.8. Adjuvan Tedavi	34
4.9. Lokal Kontrol	34
4.10. Hastalıksız Sağkalım	35
4.11. Genel Sağkalım	37
5. TARTIŞMA.....	40
6.SONUÇLAR	45
ÖZET	46
ABSTRACT	47
KAYNAKLAR	48
EKLER	62

SİMGELER ve KISALTMALAR

KISALTMA	AÇIKLAMA
3DCRT	Üç boyutlu konformal radyoterapi
5_FU	5-Fluourasil
5-FU/LV	Fluourasil ve lökovorin
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AJCC	American Joint Committee on Cancer
APR	Abdominopelvik Rezeksiyon
Capox	Capecitabin+Oxaliplatin/Kapesitabin+Oksaliplatin
BT	Bilgisayarlı Tomografi
Co60	Radyoaktif Kobalt
CTV	Clinical Target Volume-Klinik Hedef Volüm
DFS	Disease Free Survival-Hastalıksız sağkalım
ERUS	Endorektal ultrasound
FAP	Familyal Adenomatosis Poliposis Sendromu
FOLFOX	Fluourasil +lökovorin+oksaliplatin
FUFA	Fluourasil ve folinik asit
GITSG	Gastrointestinal Tumor Study Group
GİS	Gastrointestinal sistem
GTV	Gross Tumor Volume- Gros Tümör Volümü
GÜS	Genitoüriner sistem
HNPCC	Hereditör Nonpoliposis Colorectal Cancer
IGRT	Image Guided Raditherapy-Görüntüleme rehberliğinde radyoterapi
KRT	Kemoradyoterapi
KT	Kemoterapi
LAR	Low Anterior Rezeksiyon-Aşağı Anterior Rezeksiyon
LINAK	Lineer Akseleratör
LND	Lenf nodu diseksiyonu
LRF	Locoregional Failure-Lokorejyonel başarısızlık
LVİ	Lenfovasküler invazyon
MAC	Modified Astler Coller Sınıflaması
MOF	Fluourasil+semustin+vinkristin
MR	Manyetik Rezonans Görüntüleme
N	Lenf nodu evresi
N+	Tutulu lenf nodu durumu
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
OAR	Organ at Risk-Risk altındaki organlar
OS	Overall Survival-Tüm sağkalım
PET/BT	Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi
PNİ	Perinöral invazyon
PTV	Planned Target Volume-Planlanan Hedef Volüm
RT	Radyoterapi
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SAD	Source Axis Distance-Kaynak Aks Uzaklığı
suv	Standart uptake value
T	Primer tümör evresi
TME	Total mezorektal eksizyon
USG	Ultrasonografi
VBİ	Vasküler boşluk invazyonu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.1.1. Rektum lenfatik ağları şematize görünümü (27)	4
Şekil 4.9.1. Lokal kontrole ait sağkalım grafiği	35
Şekil. 4.10.1. Hastalıksız Sağkalım grafiği	36
Şekil 4.10.2. R0 rezeksiyon durumunun hastalıksız sağkalıma etkisi	36
Şekil 4.10.3 Patolojik diferansiyasyonun hastalıksız sağkalıma etkisi	37
Şekil 4.11.1. Genel sağkalım grafiği	38
Şekil 4.11.2. R0 rezeksiyon durumunun genel sağkalıma etkisi	38
Şekil 4.11.3. Patolojik diferansiyasyonun genel sağkalıma etkisi	39
Şekil 4.11.4. LVİ'nin genel sağkalıma etkisi	39

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1.4.1: Dukes Sınıflaması (53)	6
Tablo 2.1.4.2: Modifiye Astler Coller (MAC) Sınıflaması (54)	6
Tablo 2.1.4.3:AJCC 7. versiyon Rektal Kanser Evreleme Tablosu-1 (55).....	7
Tablo 2.1.4.4: AJCC 7. versiyon Rektal Kanser Evreleme Tablosu-2 (55).....	8
Tablo 4.1.1. Hastaların genel özellikleri	26
Tablo 4.1.2. Tanı anında klinik evreleme (TNM)	26
Tablo 4.3.1. Neoadjuvan kemoradyoterapi süresince görülen akut yan etkiler.....	28
Tablo 4.4.1.Neoadjuvan tedavi sonrası hastaların klinik evrelemesi (TNM).....	29
Tablo.4.6.1. Distal tümör yerleşimli hastalara ait operasyon bilgisi	31
Tablo.4.6.2. Tanı anı- tedavi sonrası uygulanan operasyon tiplerinin kıyaslanması..	31
Tablo 4.7.1. Opere olmuş 36 hastanın pT ve pN evreleri	32
Tablo 4.7.2. Tanı anındaki T evresi ile patolojik T evresinin kıyaslanması.....	33
Tablo 4.7.3. Tanı anındaki N evresi ile Patolojik N evresinin kıyaslanması	33

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanser, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) istatistiklerine göre her iki cinsten de üçüncü en sık görülen kanser türüdür ve her iki cins için de kansere bağlı ölümlerde 3. sırada yer almaktadır. Rektum kanseri tüm kolorektal kanser türlerinin 1/3'ünü oluşturmaktadır ve 2012 yılında ABD'de beklenen yeni rektum kanseri vaka sayısı 40290'dır (1).

Rektum kanserinin etyolojisinde hem çevresel hem de genetik olmak üzere multifaktöryel etmenler rol almaktadır. Vakaların yaklaşık % 75'i sporadik iken, % 15-20 kadarında pozitif aile öyküsü veya daha önceden tanı almış kolorektal kanser - kolorektal polip öyküsü mevcuttur. Vakaların geri kalan kısmında ise herediter nonpolipozis kolorektal kanser (HNPCC) (% 4-7), Familial adenomatoz polipozis (FAP) (% 1), inflamatuvar barsak hastalığı özellikle ülseratif kolit (% 1) gibi genetik faktörler rol oynamaktadır (2). Çevresel faktörlere bakıldığında ise yüksek yağ oranlı, düşük lifli beslenme ve sedanter yaşam tarzının kolorektal kanser ile ilişkisi gösterilmiştir (3).

Rektum kanserlerinin büyük kısmı adenomatöz poliplerden köken alır. Boyutun 2 cm'den büyük olması, villöz özellik ve displastik hücreler içermesi polipten karsinom gelişmesi oranını artırır (4). Karsinogenez sürecinde gösterilmiş genetik mutasyon kaskadı mevcuttur (5,6).

Rektum kanserinden korunmada liften zengin yağıdan fakir diyet ve günlük fiziksel aktivitenin artırılması etkindir. Selenyum, vitamin A, C ve E'nin de oksijen radikallerinden koruyucu etkisi mevcuttur. Prospektif çalışmalarla da kanıtlandığı üzere folik asit alımının yeterli olması kolorektal kanser gelişim olasılığını düşürmektedir (7).

Adenomdan karsinom gelişimi yıllar içinde olmaktadır. Bu sebeple kolorektal kanserlerde erken tanı önem arz etmektedir (8,9). Orta risk grubundaki insanlarda tarama tetkikleri 50 yaşında başlamalıdır. Tarama tetkikleri; yıllık gaytada gizli kan incelemesi ve her 5 yılda bir fleksibl sigmoidoskopi veya her 10 yılda bir kolonoskopi veya her 5 yılda bir çift kontrast kolon grafi seçeneklerinden birini içermelidir. Ailesel veya kişisel hikaye nedeni ile riskli grup kabul edilen hastalarda ise tarama tetkiklerine erken başlanmalı ve daha sık tekrarlanmalıdır. Önerilen başlangıç yaşı 40 veya daha genç yaştır (10).

Rektum kanseri tedavisi son 20 yılda ciddi değişiklik göstermiş olsa da daha önceleri cerrahi tedavi tek tedavi modalitesi olarak kabul edilmekteydi ve hastaların bir çoğunda (% 20-50) lokal rekürrens gözlenmekte idi (11-14).

Günümüzde rektum kanseri multidisipliner yaklaşımla tedavi edilen bir kanser türü olup ana hedef lokal nüks ve uzak metastazı önlemek, hastanın hayat kalitesini mümkün olan en üst seviyede tutmaktır. Bu amaca uygun olarak radyoterapi (RT) rektum kanseri tedavisinde definitif, adjuvan, neoadjuvan veya palyatif amaçla uygulanabilir (15).

Multimodal tedavi yaklaşımı sonucu artan sağkalım oranları elde edilen rektum kanseri hastalarında, hayat kalitesinin arttırılması giderek daha fazla önem kazanmıştır. Bu amaçla sfinkter koruyucu tedavi ve neoadjuvan tedavi yaklaşımlarına yönelik ilgi artmıştır (16-22).

Bu çalışmanın amacı; 2009-2012 yılları arasında klinik olarak tümör evresi T3-T4 olan veya lenf nodu tutulumu olduğu kanıtlanmış rektum kanseri tanısı ile Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğine başvuran ve konvansiyonel fraksiyonasyon ile total 45 Gy radyoterapi ve eş zamanlı 5-Fluourasil (5-FU) sürekli infüzyon kemoterapisi (KT) uygulanan hastalarda, tedavi şemasının sfinkter koruyucu cerrahiye katkısını araştırmaktır. Klinik ve patolojik cevap oranlarının değerlendirilmesi, rezektabiliteye katkı, tedaviye bağlı yan etki değerlendirilmesi ve sağkalım çalışması da ikincil olarak amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Rektum Kanseri

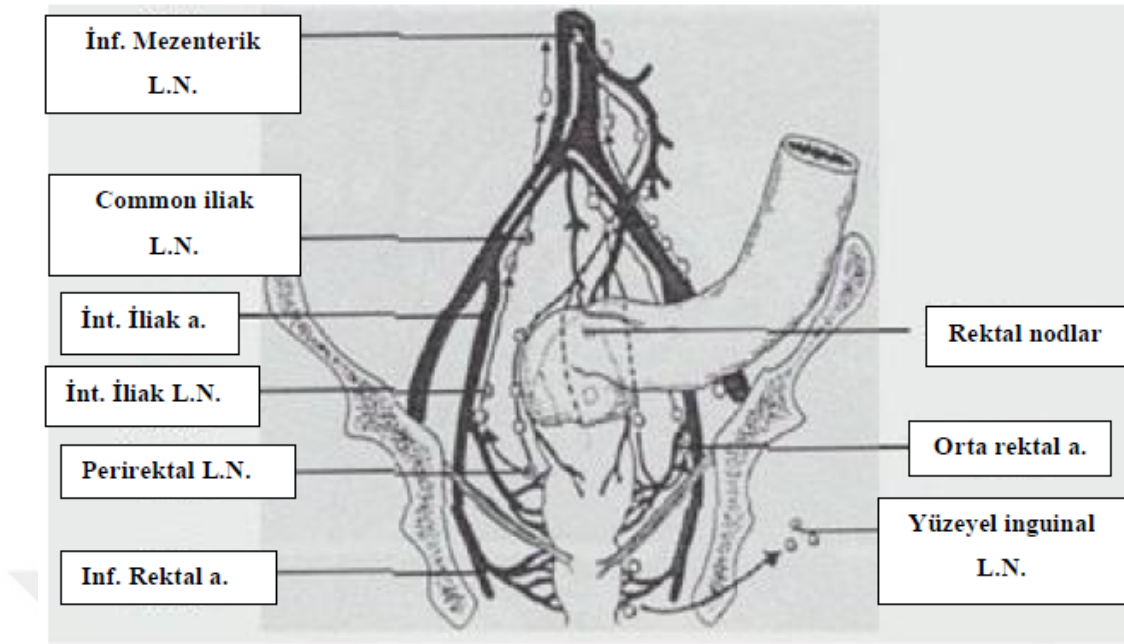
2.1.1. Anatomi ve Histoloji

Rektum 12-15 cm uzunluğunda, rektosigmoidal bileşkeden başlayıp puborektal halkaya kadar uzanan organdır. Üst, orta ve alt olmak üzere üç bölümden oluşan rektumun üst 1/3'ü ön ve iki yandan periton ile sarılıdır. Orta 1/3 rektumun yalnızca ön bölümü periton ile sarılı iken alt 1/3 rektum peritonsuzdur ve çevre organlarla yakın komşuluktadır (23).

Gerçek cerrahi rektum; dentat çizginin hemen proksimalindeki anorektal halkadan başlar. Anorektal halka kontinansı sağlamak için gerekli olan internal anal sfinkter kas tarafından oluşturulmaktadır ve fonksiyonel bir sfinkter koruyucu cerrahi için alt sınır olarak kabul edilmektedir (24).

Tümör yayılımı 3 şekilde olabilmektedir: Direk yayılım, lenfatik yayılım ve hematojen yayılım. Hematojen yol ile en sık karaciğer ve akciğere metastaz olmaktadır. Rektumun lenfatik drenajı perirektal, presakral ve internal iliak lenf nodlarına olur. Anal kanala yakın yerleşimli tümörler, anal kanal tümörleri gibi davranarak inferior rektal ve eksternal iliak lenf nodlarına drene olabilmektedir (25,26). Rektumun lenfatik drenaj bölgeleri Şekil 2.1.1.1'de gösterilmiştir (27).

Rektum tümörleri arasında en sık görünen adenokarsinomlardır. Tüm rektum tümörlerinin % 90'ından fazlasını oluşturur. Adenokarsinomlar iyi, orta ve az differansiye tümörler olarak sınıflandırılmaktadır. Diğer patolojik subtipler skuamoz hücreli karsinom, leiomyosarkom, karsinoid tümör, lenfoma ve malign melanomdur (28).



Şekil 2.1.1.1. Rektum lenfatik ağı şematize görünümü (27)

2.1.2. Prognostik Faktörler

Tümör yayılımı en önemli prognostik faktördür (29). Prognostik faktörleri araştıran Gunderson ve ark.'nın (30) çalışmasında T ve N evrelerinin beraberce prognozu gösteren en önemli faktör olduğu gösterilmiştir.

Histopatolojik olarak prognostik faktörlere bakıldığında taşlı yüzük hücreli karsinom alt grubunda sağkalımın belirgin bir şekilde azaldığı gösterilmiştir (31). Tek değişkenli analizlerde lenfovasküler invazyonun sağkalım üzerine negatif etkisi olduğu gösterilmiştir (32, 33).

Tümör yerleşim yeri açısından prognostik değere bakıldığında distal yerleşimli tümörlerin sıklıkla akciğere metastaz yaptığı ve prognozun oldukça kötü olduğu gözlenmiştir (27, 28).

Obstrüksiyona neden olacak kadar lümeni tamamen veya tama yakın tıkayan tümörler de kötü prognozla seyretmektedir (34). Tümör fiksasyonu da prognoza etki eden nedenlerden biridir (35).

2.1.3. Görüntüleme Yöntemleri ve Tanı

Rektum kanseri sıklıkla tanıdan önce semptom verir. Sıklıkla kanlı gayta veya barsak alışkanlıklarında değişiklik gözlenir. Lokal ileri hastalık durumunda tenesmus ve ‘urgency’ gözlenebilir.

Anamnez ve fizik muayeneden sonra sigmoidoskopi veya total kolonoskopi ile tümör doğrudan görülerek biyopsi ile histopatolojik olarak tanılandırılır. Histopatolojik tanıdan sonra hastalığın evrenmesi için Bigisayarlı Tomografi (BT) standart görüntüleme yöntemidir. BT daha çok lenf nodu evresinin (N) değerlendirilmesinde faydalı bir tetkiktir. Rektal duvar katlarını görüntüleyememesi sebebi ile küçük tümörlerde yararı sınırlıdır (36-38).

Transrektal endoskopik ultrasonografi (ERUS) tekniği rektal kanserlerde hastalığın primer tumor evresinin (T) belirlenmesinde daha faydalı bir tekniktir (39-41). Fakat anüsten itibaren ilk 14 cm’deki lezyonların ve obstrüktif olmayan lezyonların gösterilmesinde etkindir, daha proksimal yerleşimli tümörlerin görüntülenmesinde tercih edilmez.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR) rektum kanserinin lokalizasyonu ve yayılımı hakkında son derece başarılı şekilde bilgi vermektedir ve artık günlük pratikte sıklıkla kullanılır hale gelmektedir (42, 43).

Seksenli yıllarda kullanılmaya başlanan coil MR, daha sonraları endorektal coil MR uygulamaları ile iyice geliştirilmiştir. Endorektal coil MR uygulaması, ERUS ile bilgi edinilemeyen obstrüktif tümörlerde kullanılması, daha geniş alan görüntüleme imkanı sağlaması ve daha az kişisel radyoloji deneyimi bağımlı olmasıyla oldukça üstün bir tekniktir (44-47).

Tüm radyolojik tetkiklerin neoadjuvan tedavi uygulanmış hastalarda yanıt değerlendirilmesinde etkinlikleri azalmaktadır ve yanlış pozitiflik oranları artmaktadır (48,49). Neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası ERUS, BT ve MR teknikleri kullanılabilirse de hiçbir yöntem ile ypT0, ypT1, ypT2, ypT3 hastalık durumunda doğru bir değerlendirme yapılamamaktadır. Özellikle de tedavi sonrası rektum duvarında gelişen fibrotik kalınlaşma nedeni ile daha ileri evre olarak görüntü elde edilmesi yaygın bir hatadır (50). Neoadjuvan tedavi almış hastalarda ypT0-2 hastalığa ile ypT3 arasındaki fark diğer yöntemlere nazaran faz ağırlıklı MR görüntüleme ile daha doğru değerlendirilebilmektedir (51). Difüzyon MR ve

Pozitron Emisyon Tomografi + Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT) de aynı amaçla kullanılmıştır. PET/BT daha başarılı bulunmuştur. Çoğu çalışmada kullanılan PET/BT ile cevapsız hastalara kıyasla cevap elde edilen hastalarda ‘standart uptake value’ (suv) değerlerinde önemli düşüş tespit edilmiştir ancak bu bilginin klinik önemi henüz prospektif çalışmalarla netleştirilmemiştir (52).

2.1.4. Evreleme

Hastaların evrelendirilmesi için kullanılan eski evreleme sistemleri Tablo 2.1.4.1 ve Tablo 2.1.4.2’de verilmiştir (53,54).

2010 yılında revize edilen American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından oluşturulan TNM evreleme sistemi günümüzde kullanılan evreleme sistemidir.(Tablo 2.1.4.3 ve 2.1.4.4) (55).

Tablo 2.1.4.1: Dukes Sınıflaması (53).

Dukes Sınıflaması	
A	Tümör muskularis propriayı aşmamış
B	Tümör muskularis propriayı aşmış
C	Lenf nodu metastazı mevcut
D	Uzak metastaz mevcut

Tablo 2.1.4.2: Modifiye Astler Coller (MAC) Sınıflaması (54).

Modifiye Astler Coller Sınıflaması	
A	Karsinoma in situ
B1	Tümör muskularis mukozaya ulaşmış
B2	Tümör muskularis mukozayı aşmış
C1	Evre B1 + reyonel lenf nodu mevcut
C2	Evre B2 + reyonel lenf nodu mevcut
D	Uzak metastaz mevcut

Tablo 2.1.4.3: AJCC 7. versiyon Rektal Kanser Evreleme Tablosu-1 (55).

Primer Tümör Evresi (T)	
Tx	Primer tümör gösterilememektedir
T0	Primer tümöre ait kanıt yok
Tis	İntraepitelyal yerleşimli veya lamina propriaya invaze tümör mevcut
T1	Submukozaya invaze tümör mevcut
T2	Muskularis propriaya invaze tümör mevcut
T3	Muskularis propriayı taşımış, perirektal dokulara uzanmış tümör mevcut
T4a	Visseral periton yüzeyine penetre olmuş tümör (seroza) mevcut
T4b	Komşu organ ve yapılara invaze tümör mevcut
Rejyonel Lenf Nodları (N)	
Nx	Rejyonel lenf nodları gösterilemiyor
N0	Rejyonel lenf nodu metastazı yok
N1	1-3 rejyonel lenf nodunda metastaz mevcut
N1a	1 rejyonel lenf nodunda metastaz mevcut
N1b	2-3 rejyonel lenf nodunda metastaz mevcut
N1c	Rejyonel lenf nodu metastazı olmaksızın subseroza, mezenter veya nonperitonize perirektal dokularda tümör depozitleri mevcut
N2	4 veya daha fazla rejyonel lenf nodu metastazı mevcut
N2a	4-6 rejyonel lenf nodu metastazı mevcut
N2b	7 veya daha fazla rejyonel lenf nodu metastazı mevcut
Uzak metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz mevcut
M1a	Tek organ veya bölgede uzak metastaz mevcut
M1b	Birden fazla organ veya bölgede uzak metastaz mevcut

Tablo 2.1.4.4: AJCC 7. versiyon Rektal Kanser Evreleme Tablosu-2 (55)

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

Not: cTNM klinik sınıflama, pTNM patolojik sınıflama için kullanılır. ‘y’ ifadesi ise neoadjuvan tedavi sonrası kullanılır (ör: ypTNM). Patolojik tam yanıt izlenen hastalar ypT0N0cM0 olarak sınıflanır ve Evre 0-I’e benzer bir tanımlamadır.

*MAC; modifiye Astler-Coller sınıflaması

Patolojik evrelemede N evresinin kesin olarak söylenebilmesi için en az 12 LN diseke edilmelidir fakat neoadjuvan tedavi uygulanmış hastalarda bu durum pek mümkün değildir (56, 57).

2.2. Rektum Kanseri Tedavisi

2.2.1. Erken Evre Hastalıkta Primer ve Adjuvan Tedavi

Rektal kanserler sıklıkla rezektabl tümörlerdir. Rektum kanserlerinin % 3-5'i erken evre, kötü patolojik kriter özelliği olmayan, küçük, ekzofitik, mobil tümörlerdir ve bu tarz tümörler yalnızca endokaviter radyoterapi, endokaviter radyoterapiye ek olarak pelvik radyoterapi, yalnızca lokal eksizyon, lokal eksizyon ile beraber RT seçeneklerinden herhangi biri ile tedavi edilebilirler (58).

Lokal Eksizyon

Erken evre rektum kanserinde uygulanabilen lokal eksizyon için hasta seçimi son derece dikkatli yapılmalıdır. En az morbiditeye sahip prosedür transanal olmalıdır fakat bu yaklaşım için tümör anüsten itibaren ilk 8 cm'lik bölümde bulunmalıdır. Eksizyon yağ dokuya kadar tam kat olmalıdır, spesmen tek parça olarak bir santimetrelilik güvenlik marjini ile çıkarılmalıdır. Lenf nodu diseksiyonu (LND) yapılamaması sebebi ile hastalık evresi yanlış değerlendirilebilir. T1 tümörlerde lenf nodu metastazı olma olasılığı % 5-10 iken T2 lezyonlarda bu olasılık % 20-35 olarak bulunmuştur (59). T1 lezyonlarda tek başına lokal eksizyon ile 5 yıllık kontrol oranları ve sağkalım oranlarının son derece başarılı olduğu gösterilmiştir (60, 61).

Günümüzde genel kabul gören lokal eksizyon uygulanabilme kriterleri şunlardır: Dört santimetreden küçük, klinik olarak T1 veya T2 lezyon, iyi diferansiye histopatoloji, rektum çeperinin % 40'ından azını kapsayan tümör (62).

Endokaviter Radyoterapi ve Lokal Eksizyon

Noninvaziv erken evre tümörlerde tek başına endokaviter RT kullanılabilir (63-67).

Klinik olarak T2-3 veya lenf nodu tutulu (N+) tümörlerde ise geçici İridium-192 implantı ve/veya pelvik RT ile kombine kullanılır (68-70). Fakat nüks oranları yüksektir. Genellikle 50-kv X şını ile 30 Gy/fraksiyon doz ile tedavi uygulanır. Totalde 1 ayda toplam 3-4 fraksiyon verilir. Lokal başarısızlık durumunda cerrahi salvaja gidilir (71).

Lokal eksizyon ve eksternal radyoterapi

Eksternal radyoterapiden sonra yapılabilse de önce yapılmasında doğru patolojik inceleme açısından yarar vardır. T evresi arttıkça başarısızlık oranları artmaktadır (72).

Preoperatif tedaviyi takiben Lokal eksizyon

Çalışmalar son derece sınırlı olmakla birlikte çoğu çalışmada medikal inoperabl veya cerrahiye reddeden cT3 hastalar ile yapılmıştır (73-78). T evresi arttıkça lokal rekürrens oranları ve tüm sağkalım oranları çalışmalar arasında farklılık göstermektedir.

2.2.2. Evre II-III Rezektabl Rektum Kanseri Primer ve Adjuvan Tedavi

Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi rektum kanserinin en önemli küratif tedavi modalitesini oluşturmaktadır. Planlanacak cerrahi yöntem hastalık yerleşimi ve evresine bağlıdır. Erken evre tümörlerde sınırlı cerrahi uygulansa da hastalık sıklıkla ileri evrelerde tanııldığından low anterior rezeksiyon (LAR) veya abdominoperineal rezeksiyon (APR) yöntemleri tercih edilmektedir (79).

Cerrahide temel prensip gros ve mikroskopik hastalığı rezeke etmeye ek olarak uygun negatif marjınlı proksimal distal ve radial cerrahi sınır elde etmektir. Geçmişte yapılan standart APR ve LAR ameliyatlarında yüksek lokal nüks oranları saptanmıştır (%15-30) (80).

Pozitif radyal cerrahi sınırların lokal yineleme için bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (81,82).

Abdominoperineal Rezeksiyon (Miles Operasyonu)

Distal rektal kanser tedavisinde altın standart cerrahi yöntem APR'dir. Komplet proktektomi yapıldığından kalıcı kolostomi ile sonuçlanır. LAR ile kıyaslandığında hem hayat kalitesi, hem de oluşturduğu morbidite ve mortalite açısından daha kötüdür. Distal rektumun anatomik yerleşimi ve çevresindeki

mezorektal dokunun ince olması radyal cerrahi sınır pozitiflik oranını arttırmaktadır (83). Distal rektum çevresindeki mezorektum dokusunun daha ince olması sebebi ile cerrahi sınır pozitifliği daha sık gözlenir (84).

Aşağı Anterior Rezeksiyon (Low Anterior Resection)

Sirküler stapler cihazlarının yaygın kullanımı ile beraber LAR operasyonu sadece üst rektum tümörlerinde değil orta ve alt yerleşimli rektum tümörlerinde de uygulanmaya başlanmıştır (85). Anorektal anastamoz seviyesi ne kadar distalde olursa, uygun anorektal fonksiyon sağlamak o kadar zorlaşmaktadır (86). İki santimetrelik distal sınırla korunmuş normal rektum dokusu fonksiyonel bir sfinkter için yeterli görülmektedir. İyi seçilmiş distal rektum kanserli hastalarda da neoadjuvan tedavi ile sınırlar küçültülerek LAR ile işlevsel bir anorektal anastomoz elde edilebilir. Eğer neoadjuvan radyoterapi sonrası LAR planlanıyorsa, ışınlanmamış bir barsak bölümünü anastamoz bölgesinde kullanmak amacı ile splenik flexuranın mobilize edilmesi gerekmektedir (87, 88).

APR ile LAR tekniklerini kıyaslayan birçok çalışmada lokal ve uzak metastaz açısından benzer sonuçlar elde edilmişken, kalıcı kolostomi gerektirmemesi ve daha iyi hayat kalitesi sağlaması nedeni ile LAR daha başarılı bulunmuştur (89-92).

Total Mezorektal Eksizyon

Geçmişte uygulanan standart APR ve LAR prosedürlerini takiben gözlenen yüksek lokal rekürrens oranlarının mezorektum boyunca olan yayılım sebebi ile olabileceğinin gösterilmesi üzerine total mezorektal eksizyon radikal rektum tümör rezeksiyonu amacıyla standart olarak kullanılmaya başlanmıştır (93). Total mezorektal eksizyon (TME) yönteminde endopelvik fasyanın oluşturduğu zarf içinde kalan tümörün tam kat rezeksiyonudur (94). Doğru uygulanmış bir TME piyesi makroskopik olarak bilobüle enkapsüle görünümde, lipoma benzer şekilde yüzeyi düzgün ve parçalanmamış olmalıdır. Doğru bir evreleme yapabilmek için ek olarak en az 12-15 perirektal ve pelvik lenf nodu disseksiyonu önerilmektedir (95, 96).

Sinir yaralanması nedeni ile gelişen retrograd ejakülasyon ve impotansı önlemek için dikkatli diseksiyon gerekmektedir (97-99).

Adjuvan Tedavi

Postoperatif Radyoterapi

Kabul edilemez derecede yüksek nüks oranları postoperatif adjuvan tedavi arayışını doğurmuştur (100, 101).

National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) R-01 çalışmasında; yalnızca cerrahi tedaviye kıyasla adjuvan radyoterapinin lokal başarısızlığı % 25'ten % 16'ya düşürdüğü, adjuvan kemoterapinin ise hastalıksız sağkalımı ve tüm sağkalımı yalnızca cerrahi tedaviye kıyasla arttırdığı gösterilmiştir (102).

Postoperatif RT'in avantajları; patolojik evrenin bilinmesi ve sadece lokal nüks oranı yüksek grupta uygulanması, cerrahi sırasında tümör yatağına klipslerin konması ile tümör yatağının belirlenmesi sayesinde "boost" dozunun sınırlı alana verilmesinin sağlanmasıdır. Ancak ameliyat sonrası oluşan hipoksik cerrahi yatak, APR uygulanan hastalarda perineal skarın saha içine dahil edilmesi gerekliliği nedeniyle artan tedavi hacimleri ve RT sahası içine ince barsak segmentlerinin daha fazla girmesine bağlı komplikasyon artışı adjuvan radyoterapinin dezavantajlarıdır (103-106).

Postoperatif Kemoradyoterapi

Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) çalışmasında dört kol kıyaslanmıştır; yalnızca cerrahi, postoperatif KT (bolus 5-FU 1. ve 5. hafta uygulamasına ilaveten semustin 1. gün uygulaması), postoperatif RT (40-48 Gy split kurs) ve postoperatif KRT kolu (40-44 Gy + bolus 5-FU). Yalnızca cerrahi koluna kıyasla adjuvan KRT kolunda tüm sağkalım yaklaşık iki kat yüksek bulunmuştur. Ayrıca yine aynı kolda nükse kadar geçen süre uzamış ve azalmış rekürrens oranları elde edilmiştir (107).

Thomas ve Linblad'ın (108) 1998 tarihli cerrahi sonrası adjuvan tedavinin tipi ve etkinliğini araştıran çalışmasında yalnızca cerrahi ile adjuvan KT, adjuvan RT ve adjuvan konkürren KRT kıyaslanmıştır. 5 yıllık hastalıksız sağkalım (DFS) ve tüm sağkalımda (OS) adjuvan KRT'nin üstünlüğü tespit edilmiştir.

Mayo-North Central Cancer Treatment Group çalışmasında postoperatif RT ile postoperatif KRT kıyaslanmıştır. Bu çalışmada randomizasyon öncesi tüm hastalara 1 kür 5-FU ve semustin KT'si uygulanmıştır. RT dozu 45-50,4 Gy olarak uygulanmıştır. 5 yıllık lokorejyonel başarısızlık (LRF) oranı yalnızca RT kolunda daha yüksek bulunmuştur. 5 yıllık tüm sağkalım KRT kolunda daha yüksek bulunmuştur. Kombine KRT kolu nüks oranını % 34, lokal rekürrens oranını % 46 uzak metastaz oranını %37 azalmıştır. Kanserle ilgili ölüm % 36 ve tüm ölümler % 29 oranında azalmıştır (109).

NSABP grubunun R-02 çalışmasında erkek hastalar 4 kola, kadın hastalar 2 kola ayrılmıştır. Erkek hastalar 5 kür 5-FU-semustin-vinkristin (MOF) KT protokolü 6 kür 5-FU-lökovorin (5-FU/LV) KT protokolü ile radyoterapili ve radyoterapisiz olarak kıyaslanmıştır. Kadın hastalar için ise 5-FU/LV KT kolu ile ek radyoterapi kolları kıyaslanmıştır. RT dozu 50,4 Gy olarak uygulanmıştır. 5 yıllık LRF oranı yalnızca KT kolunda % 13, KRT kolunda % 8 olarak bulunmuştur. 5-FU/LV KT protokolü diğer KT protokolüne kıyasla daha iyi nüksüz ve hastalıksız sağkalım oranları sağlamıştır fakat tüm sağkalıma katkısı gösterilememiştir (110).

Standart tedavi rejimini belirlemek amacı ile 1990 yılında yapılan The National Cancer Institute Consensus Conference'da pT3 ve/veya N1-2 rektum kanseri hastalarında postoperatif kemoradyoterapi standart adjuvan tedavi olarak kabul edilmiştir (111, 112).

Yapılan çalışmalara göre TME uygulanmış ve ≥ 12 lenf nodu diseksiyonu yapılmış, kötü patoloji kriter taşımayan pT3N0 olan hastalarda adjuvant radyoterapi gerekmeyebileceği önerisi mevcuttur (113).

Postoperatif Kemoterapi

Intergroup 0114 çalışmasında RT ile beraber uygulanan değişik KT rejimleri kıyaslanmıştır ve 4 grup arasında fark saptanmamıştır. Levamizol ve lükovorinin 5-FU'ya herhangi bir katkısı gösterilememiştir (114).

NEOADJUVAN TEDAVİ YAKLAŞIMI

Preoperatif RT

İsveç Rektal kanser grubunun çalışmasında yalnızca cerrahi uygulanan gruba kıyasla preoperatif kısa kurs (5 fraksiyonda, fraksiyon dozu 500 cGy, total 25 Gy) RT'yi takiben opere edilen grupta lokal rekürrens ($p<0.001$) ve tüm sağkalım ($p=0.004$) açısından anlamlı fark tespit edilmiştir (115). Aynı çalışmanın 2005 yılı revizyonunda bu sağkalım avantajının devam ettiği gösterilmiştir (116).

Dutch Colorectal Cancer Group tarafından yapılmış olan çalışmada preoperatif kısa kurs radyoterapi ve takiben uygulanan TME cerrahisi yönteminin lokal kontrole katkısı gösterilmiştir ($p<0.001$) (117).

Faz III randomize çok merkezli bir çalışmada; kısa kurs preoperatif RT rejimi, radial cerrahi sınır durumuna göre seçilmiş hastalarda postoperatif uzun kurs kemoradyoterapi rejimi ile kıyaslanmıştır. Lokal rekürrens oranının, preoperatif kısa kurs radyoterapi kolunda daha düşük olduğu saptanmış ve bu durumun da hastalıksız sağkalıma katkısı olduğu gösterilmiştir (118)

Preoperatif KRT

Fransa'da yayınlanan bir çalışmada preoperatif radyoterapi ile preoperatif kemoradyoterapi rejimleri kıyaslanmış, sonuçta sfinkter korunması açısından fark bulunmamışken, KRT protokolünde patolojik tam cevap ve lokal kontrolün arttığı ama beraberinde yan etkinin de arttığı gözlenmiştir (18).

EORTC 22921 çalışmasında 1011 hasta preoperatif RT ve preoperatif eş zamanlı bolus 5-FU ve folinik asit kemoterapi şeması (FUFA) KRT kollarına randomize edilmiştir. Cerrahiden sonra hastalar izlem ve 4 kür FUFA kemoterapi kollarına ayrılmışlardır. Preop KRT kolunun lokal başarısızlığı azalttığı fakat tüm sağkalıma katkı sağlamadığı gösterilmiştir (119).

Neoadjuvan amaçlı radyoterapi uygulamasının fraksiyon ve total doz şemasına yönelik kıyaslama yapılan iki büyük çalışma ve bir review çalışmasında uzun kursun daha etkili olduğu gösterilmiştir (20- 22).

Günümüzde tanı anında cT3-4N0 veya N+ hastalıkta preoperatif kemoradyoterapi standart tedavi yaklaşımıdır (120).

Preoperatif kemoradyoterapinin bazı dezavantajları mevcuttur. Bunlardan biri erken evre hastalıkta veya tanı konmamış metastatik hastalık durumlarında uygulanan olası aşırı tedavidir. Alman çalışmasında hastalar BT ve EUS ile klinik olarak evrelenmişlerdir ve hastaların %18'i olduğundan daha ileri evre olarak değerlendirilmiştir (16). Alman Rektal Kanser Grubu'nun çalışından çıkarılan bir diğer sonuç ise kemoradyoterapi rejiminin postoperatif dönem yerine preoperatif dönemde uygulanmasının 5 yıllık lokal nüks oranlarını daha belirgin azalttığı, sfinkter koruyucu cerrahi prosedürlerin uygulanabilme oranlarını daha da arttırdığıdır (16).

Preoperatif tedavinin, tümör volümünü küçültmenin yanında sfinter koruyucu cerrahiye olanak sağlamak amacı da mevcuttur fakat anal sfinkterler atake durumda ise tümörde tam klinik cevap elde edilse de sfinkter koruyucu cerrahi uygulamak mümkün olmaz. Preoperatif tedavide ana hedef sfinkter korumak ise preoperatif RT yerine mutlaka konvansiyonel yöntem ve multipl alan teknikle neoadjuvan kemoradyoterapi uygulaması tercih edilmelidir (121).

Neoadjuvan Tedavi Sonrası Cerrahi Zamanlaması

Yayınlanmış geniş kapsamlı bir çalışmada kısa kurs preoperatif RT uygulaması sonrası en fazla 10 gün içinde cerrahi uygulama yapılması durumunda en başarılı sonuçların elde edileceği gösterilmiştir (122). CVKO 95-04 çalışmasında ise bu sürenin 1 hafta ile sınırlanması gerektiği önerilmiştir (123).

Neoadjuvan amaçla konvansiyonel kemoradyoterapi şeması tercih edilmiş ise, akut yan etkilerin düzelmesi ve evrede gerileme olarak tanımlanabilecek 'downstaging' için yeterli zaman geçmesine olanak tanımak amacı ile tedavi bitiminden 4-8 hafta sonra operasyon yapılması önerilir (124- 127).

2.2.3. Unrezektabl Lokal İleri Hastalıkta Tedavi Yaklaşımı

Lokal ileri hastalıkta güncel yaklaşım preoperatif kemoradyoterapi uygulamasıdır (21). Neoadjuvan tedavi sonrası çoğu lokal ileri hastalık durumunda negatif cerrahi sınır elde edilmek için pelvik ekzantrasyona ihtiyaç duyulur (128).

2.2.4. Metastatik Hastalık

Metastatik hastalık durumunda ana tedavi kemoterapidir. Kemoterapi rejimlerindeki ilerlemeler sayesinde günümüzde tanı anında metastatik rektum kanseri sağkalımı 2 yıla ulaşmaktadır (129).

Özellikle karaciğer metastazlarının agresif tedavisi ile bu yaşam süresi daha da uzatılabilmektedir (130).

2.2.5. Yan Etki Değerlendirilmesi

Radyoterapiye ait akut ve kronik yan etkileri değerlendirmek için birçok merkez tarafından geliştirilmiş gradlama sistemleri bulunsa da sık kullanılması ve kolay uygulanabilirliği nedeni ile akut yan etkiler değerlendirilirken Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) radyasyon toksisite kriterleri kullanılmıştır.(131) Derecelendirmeler 0-5 rakamları arasındadır. Buna göre '0' toksisite yok, '5' ölüm olmak üzere değerlendirme yapılır. Hematolojik yan etkiler şu şekilde sınıflanmaktadır:

Hemoglobin (Hb) (g/dl);

Grad 0: >11

Grad I: 11-9,5

Grad II: 7,5-<9,5

Grad III: 5-<7,5

Trombosit(PLT) (k/mm^3);

Grad 0: >100.000

Grad I: 75.000-<100.000

Grad II: 50.000-<75.000

Grad III: 25.000-<50.000

Grad IV: <25.000/spontan kanama

Lökosit (WBC) (k/mm³)

Grad 0: ≥ 4000

Grad I: 3000-<4000

Grad II: 2000-<3000

Grad III: 1000-<2000

Grad IV: <1000

Nötrofil (k/mm³)

Grad 0: ≥ 1900

Grad I: 1500-<1900

Grad II: 1000-<1500

Grad III: 500-<1000

Grad IV: <500/sepsis

Gastrointestinal sistem (GİS) yan etkileri şu şekilde sınıflandırılmaktadır:

Grad I: Barsak alışkanlıklarında medikasyon gerektirmeyen değişiklik veya sıklığında artış / Analjezik gerektirmeyen rektal rahatsızlık hissi.

Grad II: Parasempatik ilaçlar gerektiren diyare / Analjezik gerektiren rektal veya abdominal ağrı / Tampon gerektirmeyen muköz akıntı.

Grad III: Parenteral destek gerektiren diyare / Tampon gerektiren ciddi muköz akıntı veya kanama.

Grad IV: Akut veya subakut obstrüksiyon, fistül, perforasyon / Transfüzyon gerektiren gastrointestinal kanama/ Tüp dekompresyonu veya barsak diversiyonu gerektiren abdominal ağrı-tenesmus.

Genitoüriner sistem (GÜS) yan etkileri şu şekilde sınıflandırılmaktadır:

Grad I: Miksiyon sıklığının artması veya noktüri / Medikasyon gerektirmeyen sıkışma hissi, disüri

Grad II: Saatte 1 kezden daha az sıklıkta miksiyon veya noktüri / Lokal anestetik (örn: fenazopiridin) gerektiren disüri, sıkışma hissi, mesane spazmı.

Grad III: Saatte bir veya daha sık olan miksiyon ve noktüri / Rutin kullanılan narkotik tedavisi gerektiren mesane spazmı, pelvis ağrısı, disüri / Pıhtılı veya pıhtısız gros hematüri

Grad IV: Transfüzyon gerektiren hematüri / Pıhtıya sekonder olmayan akut mesane obstrüksiyonu, ülserasyon, nekroz.

Cilt yan etkileri şu şekilde sınıflandırılmaktadır:

Grad I: Folliküler, soluk eritem / Epilasyon / Kuru deskuamasyon / Azalmış terleme

Grad II: Hassas veya parlak eritem / Yama şeklinde yaş deskuamasyon / Orta şiddette ödem

Grad III: Deri katları dışında birleşme eğiliminde olan yaş deskuamasyon / Ciddi ödem

Grad IV: Ülserasyon, hemoraji, nekroz

2.2.6. Takip

Tüm tedavi şemasının bitiminden itibaren hastalar 3 aylık aralarla ilk iki sene izlenmektedirler. Takiplerde abdomen BT-MR-ERUS ve yıllık kolonoskopi uygulamaları kullanılabilir. Takip eden 3 sene boyunca ise 6 aylık aralarla kontrol tetkikleri yapılır.

2.2.7. Rektum kanseri tedavisinde yeni gelişmeler

Rektum kanserindeki en yeni gelişmelere bakıldığında ağırlıklı olarak neoadjuvan tedavide uygulanan eş zamanlı KT ajanları ile ilgili çalışmalar göze çarpmaktadır. Neoadjuvan tedavi protokolünü daha etkin ve tolere edilebilir seviyeye getirmek için çalışmalar devam etmekte olup, özellikle okzaliptatin ve kapesitabin ajanlarının kullanıldığı neoadjuvan protokollerinin son derece başarılı olduğunu gösteren faz I-II çalışmalar mevcuttur (132,133).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği'ne Ocak 2009 – Mart 2012 tarihleri arasında rektum kanseri tanısıyla başvuran ve neoadjuvan kemoradyoterapi almış hastalar değerlendirilmiştir. Çalışma kriterlerine uyan 47 hasta retrospektif olarak ayrıntılı şekilde incelenmiştir. Hastaların yaş dağılımı 32 ile 86 arasındadır. Hastalardan 32'si erkek 15'i kadındır. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar anamnez ve fizik muayene sonrası yapılan flexibl kolonoskopi ile alınan biyopsi sonucu patolojik olarak adenokarsinom tanısı almıştır.

Çalışmamızda neoadjuvan KRT rejimi alan hastalarda postoperatif patolojik tümör yanıtı ve bu yanıtın operasyon tipine etkisi gözlemlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalar Haziran 2012'de sağkalım açısından değerlendirilmek üzere telefon ile aranmıştır.

3.1.1. Çalışmaya Alınma Ölçütleri

1. Daha önce tedavi almamış rektum adenokarsinom tanılı hastalar,
2. Genel fiziki performansın iyi olması,
3. Kemik iliği rezervinin yeterli olması (Hb > 12 gr/dl, WBC >3500 mL, PLT >100.000 µL)
4. Böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerinin normal olması (Kreatinin <1,3 mg/dl, ALT, AST <80 U/L)

3.2. Yöntem

Çalışma tek merkezli ve retrospektif olarak düzenlenmiştir. Fizik muayene ve flexibl kolonoskopi altında yapılan biyopsi sonucu rektum adenokarsinomu tanısı almış hastalara tedavi öncesinde yapılmış olan posterior anterior akciğer grafi, toraks BT, Abdomen BT, Abdomen MR, PET-BT, ERUS tetkikleri incelenerek AJCC 2010 kriterlerine uygun şekilde klinik evreleme yapılmıştır (55). Küratif rezeksiyon şansı olmayan ve/veya tümör yerleşimi dolayısıyla APR gerektiren hastalar çalışmaya

dahil edilmiştir. Hastalara tedavi öncesi rutin olarak fizik muayene, biyokimya ve tam kan sayımı tetkikleri yapılmıştır.

Tedavi süresince hastaların haftalık kontrol tam kan sayımı, biyokimya değerleri incelenmiş ve akut yan etki durumu değerlendirilmiştir.

Neoadjuvan tedavinin bitiminden 2-4 hafta sonra hastalar yeni tüm abdomen BT veya tüm abdomen MR ile tedavi yanıtı ve evreleme açısından değerlendirilmiştir. Metastaz saptanması durumunda hastalar kemoterapi tedavisine yönlendirilmiştir. Rezektabl durumda olan hastalar opere olmuştur.

Operasyon sonrası hastalar ameliyat raporu, operasyona ait patoloji raporu ve akciğer grafi, toraks BT, abdomen BT ve abdomen MR tetkikleri ile yeniden evrelemesi yapılarak adjuvan kemoterapi tedavisi verilmiştir.

Opere olmayan hastalara definitif amaçlı standart KT rejimi planlanmıştır.

Hastalar adjuvan tedavinin bitimi sonrasında 3 aylık kontrollere alınmıştır. Kontroller esnasında tam kan sayımı, biyokimya, akciğer grafi, tüm abdomen ultrasound (USG) , tüm abdomen BT, tüm abdomen MR ve kolonoskopi tetkikleri yapılmıştır.

Neoadjuvan KRT şeması uygulanan hastalarda retrospektif olarak neoadjuvan tedavi öncesi klinik evreleme, neoadjuvan tedavi gereksinim sebebi, akut yan etkiler, tedavi sonrası klinik evreleme, operasyona kadar geçen süre, operasyon durumu, operasyon yöntemi, patolojik evreleme, kötü patolojik özellikler, tümör diferansiyasyonu, adjuvan kemoterapi rejimi açısından incelenmiştir. Tedavi sonrası takipte gelişen nüks, metastaz, ölüm durumlarına göre sağkalım çalışmaları yapılmıştır.

3.2.1. Radyoterapi

Ekim 2011 tarihine kadar kliniğimizde tek tedavi cihazı olması sebebi ile 34 hasta Kobalt (Co60) cihazı ile tedavi edilmiştir. RT planlaması sırasında hastalar supin pozisyonda konvansiyonel simülatör ile iki boyutlu olarak simüle edilmiştir. RT tekniği olarak kaynak-aks uzaklığı (SAD) yöntemi ile ön arka karşılıklı paralel iki alandan femur başları ve iliak kemik kanatları korunarak tedaviye alınmıştır. Co60 cihazı ile tedaviye alınan hastalarda, tedavinin birinci gününde, tedavi sahalarının kontrolünü yapabilmek için port filmi çekilmiştir.

Kliniğimiz bünyesinde Ekim 2011’de hizmete giren Lineer Akseleratör (LINAK) cihazı ile rutin uygulamada değişiklik yapılarak tüm neoadjuvan tedavi uygulanan hastalar bu cihaz ile tedaviye alınmaya başlanmıştır. LINAK cihazı ile tedaviye alınan 13 hasta vardır. Hastalar supin pozisyonda diz altı yastık kullanılarak 2,5 mm’lik kesitlerle taranarak BT simülatör ile simüle edilmiştir.

BT kesitleri üzerinden RTOG konturlama atlas önerilerine uygun olarak hedef volümler çizilmiştir (134). Hedef volümler şu şekildedir:

- 1.Gros Tümör Volüm (GTV): Radyolojik olarak görülebilen tümör ve tutulu lenf nodları
- 2.Klinik Hedef Volüm (CTV): Mezorektum, perirektal-internal iliak-presakral lenf nodları (T4 hastalarda eksternal iliak lenf nodları da dahil edilmiştir)
- 3.Planlanan Hedef Volüm (PTV): GTV + CTV + uygun marj (1-2 cm)

Hedef volümlere ek olarak risk altındaki organların (OAR) volümleri de çizilmiştir. Mesane, rektum, bağırsak, femur boynunun aldığı dozların QUANTEC doku tolerans sınırlarını geçmemesine dikkat edilerek planlama yapılmıştır (135).

LINAK cihazı ile tedaviye alınan hastalardan 9 tanesi üç boyutlu konformal radyoterapi (3DCRT) tekniği ile 4 alan box yöntemle, 1 tanesi 3DCRT teknikle ön arka 2 alandan, 3 tanesi Rapidarc tekniği ile tedavi planlaması yapılmış ve tedavisi uygulanmıştır. Hastalara 6-18 MV foton enerjisi ile tedavi verilmiştir. LINAK cihazı ile tedaviye alınan hastalara tüm tedavi boyunca görüntüleme rehberliğinde radyoterapi (IGRT) uygulanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda RT şeması şu şekildedir: Fraksiyon dozu 180 cGy, günde 1 kez, haftada 5 gün, 5 haftada, 25 fraksiyonda, toplam doz 4500 cGy.

3.2.2. Radyoterapi ile Eş Zamanlı Kemoterapi

Radyoterapinin 1. gününden itibaren tüm tedavi süresince port katater yoluyla sürekli infüzyon halinde 200-225 mg /m²/gün 5-FU uygulanmıştır. İleri yaş (>80) ve komorbid hastalıklar nedeni ile 3 hastaya haftalık 400 mg/m² 5-FU haftalık infüzyon yapılmıştır. Tüm kemoradyoterapi süresince haftalık kontrol kan değerlerine bakılarak kemoterapi tedavisine devam edilmiştir

3.2.3. Radyolojik Yanıt Değerlendirmesi

Hastalar kemoradyoterapi tedavisi bitiminden ortalama 2-4 hafta sonra abdomen BT veya abdomen MR ile neoadjuvan tedaviye cevap değerlendirilmesi ve klinik evreleme açısından değerlendirilmiştir.

Metastaz şüphesi olanlarda ek tetkik olarak karaciğer dinamik MR, tüm vücut kemik sintigrafisi tetkikleri yapılmıştır ve metastaz tanısı konan hastalara definitif amaçla kemoterapi planlanmıştır.

Hastaların tedavi sonrası evreleme bilgisi yanıt değerlendirilmesi ve patolojik evreleme ile korelasyonu açısından değerlendirilmiştir.

3.2.4. Cerrahi

Metastazı olmayan tüm hastalar daha önce takipli oldukları merkeze operasyon amacı ile refere edilmiş ve tümör cevabı da dikkate alınarak APR veya LAR tekniği ile opere olmuşlardır. Çalışmaya dahil edilen 47 hastadan toplam 36'sı opere olmuştur. Opere olmayan 11 hasta mevcuttur.

Hastalar, neoadjuvan tedavi bitiminden itibaren operasyona kadar geçen süre 2,5 hafta ile 11,48 hafta arasında değişmektedir.

Hastaların operasyon durumu, operasyon tipi ve rezeksiyon (R0,R1,R2) durumları incelenmiştir. Rezektabilite oranları, distal tümör yerleşimi durumunda uygulanan cerrahi prosedür oranları incelenmiş ve literatür ile kıyaslanmıştır. Cerrahi sınır pozitifliği durumunun (R1) lokal kontrole ve sağkalıma etkisi araştırılmıştır.

3.2.5. Patolojik Evreleme ve Yanıt Değerlendirilmesi

Opere olan 36 hastanın patoloji raporları ayrıntılı şekilde incelenmiş ve rezeksiyon durumu, T ve N evresi, lenfovasküler invazyon (LVİ), vasküler boşluk invazyonu (VBİ), perinöral invazyon (PNİ) durumları kaydedilmiştir. Bu kayıtlara göre patolojik cevap değerlendirilmesi, prognostik faktörlerin sağkalıma etkisi, rezeksiyon durumunun sağkalıma etkisi araştırılmıştır.

3.2.6. Kemoterapi

Operasyon sonrası hastalar patoloji raporuna göre yeniden evrenlenmiş ve adjuvan amaçla standart olarak 4 kür FOLFOX (Folinik asit 200 mg/m² iv infüzyon, Oxaliplatin 85 mg/m² iv infüzyon, 5-FU 400 mg/m² iv bolus, 1600mg/m² 48 saatlik infüzyon pompası ile) kemoterapi rejimi, ileri yaş (>80) ve/veya komorbid hastalık durumunda ise infüzyonel FUFA (5- Fluourasil 400 mg/m² iv bolus, 1600mg/m² 48 saatlik infüzyon pompası içinde ve folinik asit 200 mg/m² iv infüzyon) bazlı kemoterapi rejimi verilmiştir.

Opere olmayan hastalara definitif amaçla standart 6 kür FOLFOX tedavisi planlanmıştır. Ayrıca radyoterapi dozunun tamamlanması için opere olmayan hastalar telefon ile aranarak tedaviye çağırılmıştır fakat hastalar kendi istekleri ile tedavi almamışlardır.

3.2.7. Akut Yan Etkilerin Değerlendirilmesi

Akut yan etkilerin değerlendirilmesi için tedavi süresince haftalık olarak kaydedilen RTOG akut radyoterapi yan etki gradlama sistem bilgileri kullanılmıştır. Hematolojik, GİS, GÜS, cilt yan etki ve kilo kaybı açısından tutulan kayıtlar incelenmiştir. Yan etki görülme oranları ve iki tedavi cihazı arasında yan etki oranları açısından fark olup olmadığı araştırılmıştır.

3.2.8. Tedavi Sonrası Takip

Hastalar adjuvan tedavilerini tamamladıktan sonra 3 aylık aralarla yapılmış olan radyolojik ve kolonoskopik teknikler gözden geçirilmiştir. Nüks ve uzak metastaz durumları, bu durumlarda hangi ikinci basamak tedavileri aldıkları kaydedilmiştir. Hastaların tamamı telefon ile aranarak hayatta olup olmadıkları kontrol edilmiştir. Hayatta olan hastalar kontrole çağırılmıştır, hayatını kaybedenlerin ölüm tarihleri kaydedilmiştir.

3.2.9. İstatiksel Analiz

Verilerin istatiksel değerlendirmesi SPSS 15.0 paket programında yapılmıştır. Değerlendirmede kategorik veriler için ki-kare ve Fisher-Exact testi, ölçümle belirtilen veriler için Student's T Testi kullanılmıştır. Ayrıca hastalıksız yaşam ve genel sağkalım verilerinin araştırılmasında Kaplan – Meier yaşam analizi ve log-rank testi uygulanmıştır. Tanımlayıcı değer olarak kategorik veriler için frekans ve yüzdeler, ölçümle belirtilen veriler için ortalama $\pm$ standart sapma, yaşam analizlerinde standart hata değerleri verilmiştir. İstatiksel anlamlılık sınırı 0,05 olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

4.1. Hasta karakteristikleri

Ocak 2009-Mart 2012 tarihleri arasında histopatolojik olarak rektum adenokarsinomu tanısı almış, tamamı çalışma kriterlerine uygun olan 47 hasta bu çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma tek merkezli ve retrospektif olarak düzenlenmiştir.

Hastaların 32'si erkek, 15'i kadındır. Hastaların yaşı 32 ile 86 arasında değişmektedir. Ortalama yaş 58'dir. Tümör yerleşim yerine göre; 25 hasta distal rektum, 14 hasta orta rektum, 8 hasta proksimal rektum yerleşimli tümör mevcuttur. Histolojik grad açısından sınıflandırıldığında sırasıyla 19 (% 40,4) hasta iyi, 20 (% 42,6) hasta orta, 8 (% 17) hasta az diferansiye adenokarsinom tanısı almıştır. Hastaların genel özellikleri tablo 4.1.1'de özetlenmiştir. Tanı anında klinik evrelendirmeye ait bilgi Tablo 4.1.2'de özetlenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 47 hastadan 30'u tanı anında değerlendiren cerrah tarafından lokal ileri evre hastalık nedeni ile rezeksiyona uygun bulunmaması üzerine kliniğimizde neoadjuvan kemoradyoterapi tedavisine alınmıştır. Diğer 17 hastadan 10'u distal tümör yerleşimi nedeni ile LAR operasyonu şansı artırılabilmek için, 7'si ise proksimal veya orta rektum yerleşimli cT3N0M0 hastalık olup, cerrah tarafından rezeksiyonu kolaylaştırmaya katkı ve negatif cerrahi marjın sınırını arttırması amacı ile neoadjuvan tedaviye yönlendirilmiştir. Çalışmamızda rezektabiliteye katkı % 70'tir. Neoadjuvan tedaviyi takiben 30 hastadan 21'i operasyon geçirmiştir, 5'i cerrahi inoperabl olması nedeni ile opere edilememiş ve definitif kemoterapi almışlardır, 4'ü ise kendi isteği ile opere olmamıştır. Kendi isteği ile opere olmayan 4 hastadan ikisinde klinik olarak yeterli 'downstaging' elde edilmiştir.

Tablo 4.1.1. Hastaların genel özellikleri

ÖZELLİK	Hasta sayısı (n= 47)	%
YAŞ		
Mean	58	
Yaş aralığı	32-86	
CİNSİYET		
Erkek	32	68,1
Kadın	15	31,9
TÜMÖR YERLEŞİMİ		
Distal	25	53,2
Orta	14	29,8
Proksimal	8	17
HİSTOLOJİK GRAD		
İyi diferansiye	19	40,4
Orta diferansiye	20	42,6
Kötü diferansiye	8	17
T EVRESİ		
T1	0	0
T2	1	2,1
T3	29	61,7
T4a	4	8,5
T4b	13	27,7
N EVRESİ		
N0	26	55,3
N1	14	29,8
N2	7	14,9

Tablo 4.1.2. Tanı anında klinik evreleme (TNM)

EVRE	Hasta sayısı(n=47)	%
IIA	17	36,2
IIB	3	6,4
IIC	6	12,8
IIIA	1	2,1
IIIB	13	27
IIIC	7	14,9

Distal yerleşimli tümörü olan ve neoadjuvan tedaviye alınan 25 hastadan 10'unda tanı anında anal sfinkterler tümör ile atake durumda bulunmuştur. 10 hastanın 7'si APR yöntemi ile opere edilmiştir. Geriye kalan 3 hastadan 2'si cerrahi inoperabl kabul edilmesi nedeni ile, 1'i ise kendi isteği ile opere edilmemiştir.

Hastaların medyan takip süresi 32 aydır (dağılım 2-39 ay).

4.2. Preoperatif Kemoradyoterapi Şeması

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara fraksiyon dozu 1,8 Gy'den, toplam 25 fraksiyonda, total 45 Gy preoperatif konvansiyonel RT uygulanmıştır. Eş zamanlı olarak devamlı infüzyon 5-FU (200-225 mg/m²) kemoterapi rejimi verilmiştir. 3 hastada, ileri yaş (> 80) ve/veya komorbid hastalık nedeni ile haftalık 400 mg/m² 5-FU infüzyon kemoterapisi uygulanmıştır.

4.3. Yan Etkiler

Hastalar yan etkiler açısından neoadjuvan kemoradyoterapi süresince haftalık olarak RTOG akut radyasyon toksisite kriterlerine uygun olarak değerlendirilmiş ve cilt, hematolojik, GIS, GÜS ve kilo kaybı yan etkileri açısından tutulan kayıtlar gözden geçirilmiştir. Akut yan etkilere ait ayrıntılı bilgi tablo 4.3.1'te verilmiştir.

Altı hastada akut toksite nedeni ile 2 ile 10 gün arasında değişen sürelerle tedaviye ara verilmiştir. Bu süre zarfında hastalara semptomatik tedavi verilmiştir. Semptomatik cevap elde edildikten sonra tedaviye devam edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hiçbir hastada grad 5 yan etki gözlenmemiştir.

Çalışmaya dahil edilen 13 hasta LINAK cihazı ile 34 hasta Co60 cihazı ile tedavi edilmiş olup, iki cihaz arasında yan etki farkı açısından yapılan kıyaslamada hematolojik, GIS, GÜS, kilo kaybı yan etkileri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Co60 cihazı ile cilt yan etkiler daha sık gözlenmiştir. Cilt yan etki açısından iki cihaz arasında istatistiksel anlamlı yan etki farkı izlenmiştir ($p<0,001$).

Tablo 4.3.1. Neoadjuvan kemoradyoterapi süresince görülen akut yan etkiler

YAN ETKİ	HASTA SAYISI	%
Hematolojik		
Grad 0	5	10,6
Grad 1	31	66
Grad 2	9	19,1
Grad 3	2	4,3
Gastrointestinal		
Grad 0	5	10,6
Grad 1	21	44,7
Grad 2	16	34
Grad 3	2	4,3
Grad 4	3	6,4
Genitoüriner		
Grad 0	23	48,9
Grad 1	12	25,5
Grad 2	10	21,3
Grad 3	2	4,3
Grad 4	0	0
Cilt		
Grad 0	9	19,1
Grad 1	6	12,8
Grad 2	19	40,4
Grad 3	9	19,1
Grad 4	4	8,5
Kilo Kaybı		
Grad 0	33	70,2
Grad 1	14	29,8
Grad 2	0	0
Grad 3	0	0
Grad 4	0	0

Not: Çalışmaya dahil edilen hastaların hiçbirinde grad 5 yan etki gözlenmemiştir.

4.4. Tedavi sonrası klinik evreleme

Hastalar neoadjuvan tedavinin bitişinden itibaren ortalama 2-4 hafta arasında değişen aralıktan sonra Abdomen MR, BT tetkiki ile klinik yanıt açısından değerlendirilmiştir. Hastaların neoadjuvan tedavi sonrası klinik evreleri tablo 4.4.1’de verilmiştir.

Tablo 4.4.1: Neoadjuvan tedavi sonrası hastaların klinik evrelemesi (TNM)

EVRE	Hasta sayısı	%
I	6	12,8
IIA	23	48,9
IIB	2	4,3
IIC	3	6,4
IIIA	1	2,1
IIIB	7	14,9
IIIC	3	6,4
IV	2	4,3

Evreleme tetkikleri sırasında 2 hastada metastaz tespit edilmesi üzerine hastalar definitif kemoterapi tedavisine alınmıştır.

4.5. Cerrahiye Kadar Geçen Süre

Çalışmaya dahil edilen 47 hastadan 35’i neoadjuvan tedaviyi takiben opere edilmiştir. Opere olan hastalar neoadjuvan tedavi bitiminden itibaren ortalama 6 hafta sonra (dağılım 2,5 hafta – 11,48 hafta) operasyona alınmışlardır. 1 hasta radyolojik yanıt değerlendirmesi sonucu yeterli klinik yanıt izlenmemesi nedeni ile cerrahi inoperabl kabul edilerek 6 kür kemoterapi tedavisi sonrası operasyona uygun bulunmuştur ve neoadjuvan tedavi bitiminden 1 yıl sonra opere olmuştur. Cerrahiye kadar geçen süre değerlendirmesinde bu hasta çalışılan gruba dahil edilmemiştir.

4.6. Cerrahi

Çalışmaya dahil edilen 47 hastadan neoadjuvan tedaviyi takiben 35'i opere olmuştur. Opere olmayan 12 hastadan 6'sı neoadjuvan tedavi sonrası yapılan klinik evreleme neticesinde cerrahi inoperabl kabul edilmiştir, 6'sı ise kendi isteği ile tedaviyi bırakmıştır. 6 cerrahi inoperabl hastadan biri 6 kür FOLFOX kemoterapisi sonrası değerlendirmede operasyona uygun bulunarak APR geçirmiştir. 6 inoperabl hastadan bir diğeri tedaviyi kendi isteği ile terk etmiştir. 1 hasta performans düşüklüğü nedeni ile kemoterapiye uygun bulunmamıştır. Diğer 3 hasta 6 kür kemoterapi almıştır ve bu hastaların ikisinde takiplerde metastaz tespit edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 47 hastadan 30'u tanı anında T3-4 ve/veya N+ hastalık nedeni ile neoadjuvan kemoradyoterapi tedavisine alınmıştır. Çalışmamızda rezektabiliteye katkı %70'tir. Neoadjuvan tedaviyi takiben lokal ileri hastalığı olan 30 hastadan 21'i operasyon geçirmiştir, 5'i cerrahi inoperabl olması nedeni ile opere edilememiş ve definitif kemoterapi almıştır, 4'ü ise kendi isteği ile opere olmamıştır. Kendi isteği ile opere olmayan 4 hastadan 2'sinde klinik olarak evrede regresyon elde edilmiştir diğer 2'sinde ise stabil yanıt izlenmiştir.

Neoadjuvan amaçlı kemoradyoterapi sonrası operasyon geçirmiş olan 35 hastanın patoloji raporları incelendiğinde iki hastada, birinde distal cerrahi sınır pozitifliği diğesinde radial cerrahi sınır pozitifliği olmak üzere R1 rezeksiyon yapıldığı izlenmiştir. Kalan 33 hastada operasyon ile R0 rezeksiyon sağlandığı gözlenmiştir. Cerrahi sınır durumunun sağkalıma etkisinin araştırılması sonucu R0 rezeksiyon yapılanlarda genel sağkalım 38,27 ay, R1 rezeksiyon yapılanlarda genel sağkalım 22 ay olarak bulunmuştur ve istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0,014$). Cerrahi sınır pozitifliği olan bir hasta operasyon sırasında karaciğer metastazı tanısı almıştır. Cerrahi sınır pozitifliği olan diğer hasta ise tedaviyi takiben 6 kür FOLFOX almış olup takiplerinde nüks veya metastaz izlenmemiştir.

Cerrahi sınır negatifliği durumunun hastalıksız sağkalım açısından da istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir. R0 rezeksiyonu olan hastalarda hastalıksız sağkalım 36,56 ay, R1 rezeksiyonu olan hastalarda 10,53 ay olarak bulunmuştur. ($p=0,002$)

Tanı anında T4b tümörü olan 13 hastanın 7 tanesine R0 rezeksiyon ile küratif cerrahi yapılmıştır, 4 tanesi cerrahi inoperabl kabul edilmiştir, 2 tanesi ise cerrahiye uygun olmasına rağmen kendi isteği ile opere olmamıştır.

Tümör yerleşimi distal rektum olan 25 hastadan 6 'sı opere olmayan gruptadır. Distal yerleşimli tümörü olan hastalardan opere olan 13'ü APR, 6'sı LAR geçirmiştir. Çalışmamızın ana hedefine uygun olarak tanı anındaki operasyon planına nazaran %31,6 başarı oranı ile sfinkter koruyucu cerrahi teknik uygulanabilmektedir. (Tablo 4.6.1)

Tablo.4.6.1: Distal tümör yerleşimli hastalara ait operasyon bilgisi

	Distal tümör yerleşimi (n=25)	
	Opere edilen (n=19)	Opere edilmeyen (n=6)
Operasyon Tipi	LAR 6 (%31,6)	0
	APR 13 (%68,4)	0

Opere edilen 35 hastanın tanı anında planlanan ile tedavi sonrası uygulanan operasyon tiplerinin kıyaslamalı bilgisi Tablo 4.6.2'de verilmiştir.

Tablo.4.6.2: Tanı anı ve tedavi sonrası uygulanan operasyon tiplerinin kıyaslanması

		Planlanan Operasyon (n=36)	
		APR (n=19)	LAR (n=17)
Uygulanan Operasyon (n=36)	APR (n=16)	13 (%68,4)	3 (%17,6)
	LAR (n=20)	6 (%31,6)	14 (%82,4)

4.7. Patolojik Sonuçlar

Neoadjuvan tedavi sonrası opere olmuş 35 hasta ve neoadjuvan tedaviyi takiben 6 kür kemoterapi sonrası opere edilen 1 hasta ile toplam 36 hastanın patoloji raporları incelenmiştir. Hastaların patolojik T ve N evreleri Tablo 4.7.1'de verilmiştir.

Tablo 4.7.1. Opere olmuş 36 hastanın pT ve pN evreleri

PATOLOJİK	Hasta sayısı	%
T EVRESİ		
T0	5	10,6
T1	2	4,3
T2	7	14,9
T3	20	42,6
T4a	1	2,1
T4b	1	2,1
N EVRESİ		
Nx	1	2,1
N0	24	51,1
N1	7	14,9
<i>N1a</i>	4	8,5
<i>N1b</i>	1	2,1
<i>N1c</i>	2	4,3
N2	4	8,5
<i>N2a</i>	1	2,1
<i>N2b</i>	3	6,4

Opere olmuş 2 hastadan birinde diseke edilmiş olan paraaortik lenf nodunun tümör ile infiltre olması sebebi ile hasta ypT4N1cM1 olarak evrenlenmiştir. Diğer bir hastada operasyon sırasında şüpheli izlenen karaciğer bölgesinden yapılan rezeksiyon materyalinde tümör gözlenmesi nedeni ile ypT3N2aM1 olarak evrenlenmiştir.

Hastalardan 1 tanesi neoadjuvan kemoradyoterapiyi takiben 6 kür FOLFOX tedavisi almış olup sonrasında APR geçirmiştir. Bu hasta patolojik olarak ypT0N0 olarak raporlanmıştır.

Patolojik cevap değerlendirilmesi amacı ile tanı anındaki evre ile patolojik evre kıyaslanmıştır. Tüm hastalar içinde ypT0N0 şeklinde patolojik tam cevap olarak tanımlanan 4 hasta izlenmiştir.

T evresi için %55,5 hastada iyileşme ve %44,5 stabl yanıt izlenmiştir. Opere edilen hastalardan hiçbirinde T evresinde progresyon izlenmemiştir. Ayrıntılı kıyaslamalı inceleme tablo 4.7.2’de verilmiştir.

Tablo 4.7.2. Tanı anındaki T evresi ile patolojik T evresinin kıyaslanması.

		Tanı Anında T Evresi				Toplam
		T2	T3	T4a	T4b	
Patolojik T Evresi	T0	0	4	0	1	5
	T1	0	1	1	0	2
	T2	1	4	0	2	7
	T3	0	14	3	3	20
	T4a	0	0	0	1	1
	T4b	0	0	0	1	1
Toplam		1	23	4	8	36

Not: Tanı anında T0 ve T1 tümör yoktur.

Diseke edilen lenf nodu sayısı 1 ile 43 arasında değişmekle birlikte ortalama 12’dir. 1 hastada ameliyat notunda diseksiyon bilgisi ve patoloji raporunda tanımlanan lenf nodu yapısı olmaması sebebi ile bu hasta Nx olarak değerlendirilmiştir. 11 hasta N+, 24 hasta N0’dır. N evresi için yanıt oranlarına bakıldığında; %30 iyileşme, %50 stabl yanıt, %20 kötüleşme izlenmiştir. Tanı anındaki lenf nodu evrelemesi ile patolojik evreleme kıyaslaması tablo 4.7.3’te verilmiştir.

Tablo 4.7.3. Tanı anındaki N evresi ile Patolojik N evresinin kıyaslanması

		Tanı Anındaki N evresi			Toplam
		N0	N1	N2	
Patolojik N Evresi	Nx	1	0	0	1
	N0	16	6	2	24
	N1	3	2	2	7
	N2	1	2	1	4
Toplam		21	10	5	36

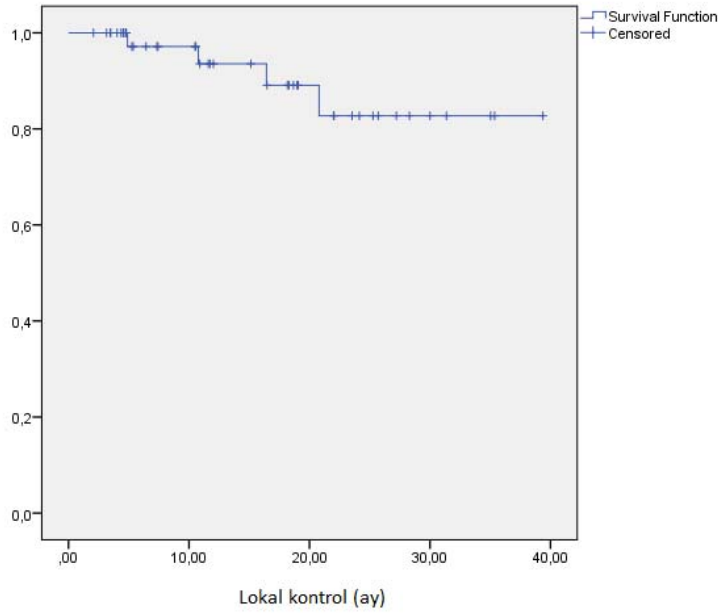
Prognostik faktörler açısından lenfovasküler invazyon, vasküler boşluk invazyonu ve perinöral invazyon değerlendirilmiştir. Lenfovasküler boşluk invazyonu ile vasküler boşluk invazyon bulunma sayıları aynıdır. 36 hastanın 30'unda (% 83) negatif, 6 'sında (% 17) bu iki parametre ayrı ayrı pozitifdir. Perinöral invazyon 29 (% 80,5) hastada negatif, 7 (% 19,5) hastada pozitif izlenmiştir.

4.8. Adjuvan Tedavi

Neoadjuvan tedaviyi takiben opere olan 35 hastadan operasyon sonrası 23'ü standart adjuvan kemoterapi rejimi olarak 4 kür FOLFOX uygulanmıştır, 5'i kendi isteği ile 1'i komorbid hastalık nedeni ile kemoterapi almamıştır. 1 hasta postoperatif dönemde solunum yetmezliği nedeni ile yaşamını yitirmiştir. 5 hasta ise komorbid hastalıklar ve ileri yaş nedeni ile infüzyonel FUFA protokolü almıştır.

4.9. Lokal Kontrol

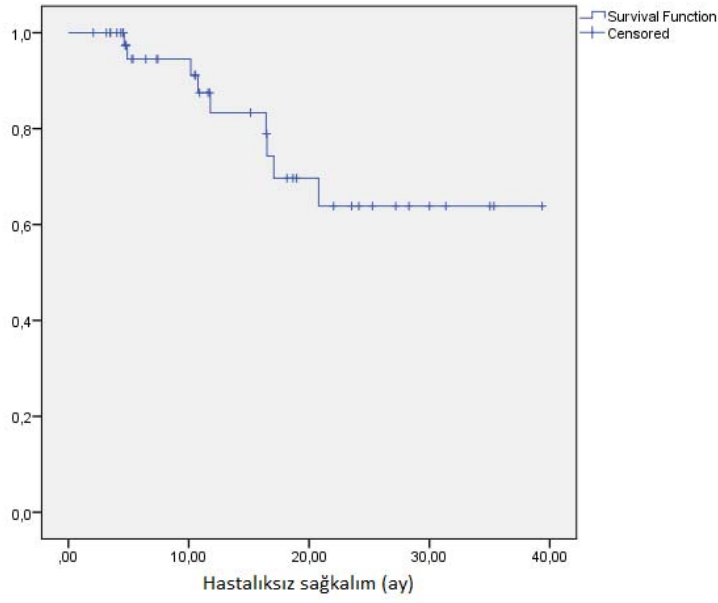
Ortalama takip süresi 32 aydır (dağılım 2-39 ay). 1 yıllık lokal kontrol oranı %97'dir (Şekil 4.9.1). 1 yıllık hastalıksız sağkalım 30,1 ay olup oran %97'dir. N0 grubunda N+ gruba kıyasla lokal kontrol oranı çalışılmış fakat anlamlı fark bulunamamıştır (p=0,610).



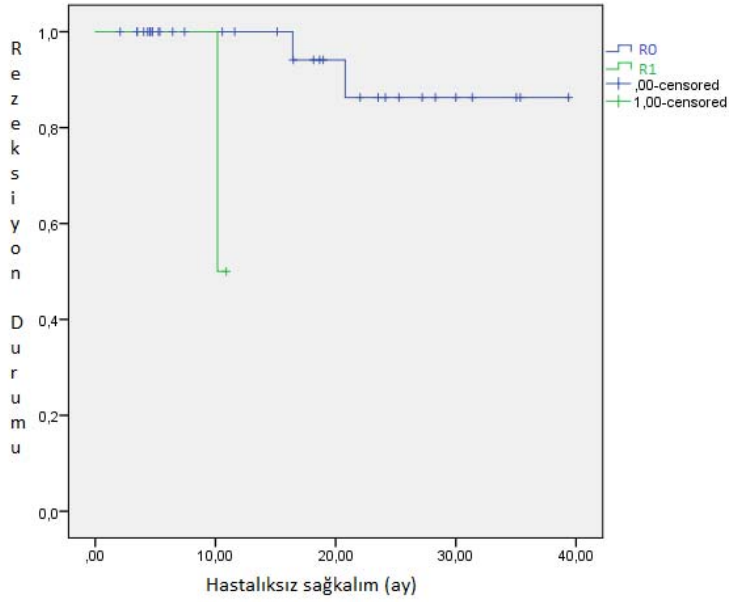
Şekil 4.9.1. Lokal kontrole ait sağkalım grafiği

4.10. Hastalıksız Sağkalım

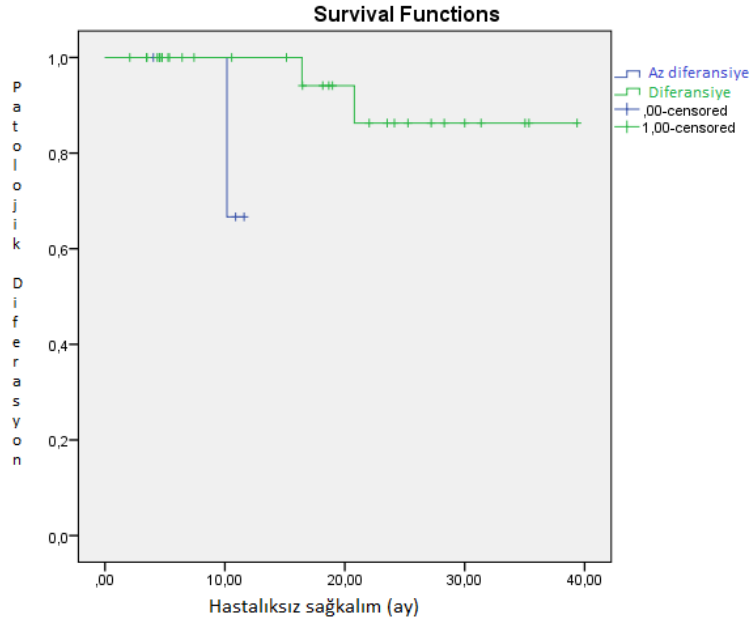
1 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %97 (30,1 ay) olarak bulunmuştur (Şekil 4.10.1). R0 rezeksiyon durumunda hastalıksız sağkalım anlamlı ölçüde daha iyi bulunmuştur ($p=0,002$) (Şekil 4.10.2). R1 grubunda hastalıksız sağkalım ortalama 10,53 (+/- 0,26) ay iken R0 grubunda 36,56 (+/- 1,85) ay bulunmuştur. N0 olan hasta grubunda N+ olan gruba kıyasla hastalıksız sağkalım çalışılmış fakat anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,180$). Tümörün patolojik diferansiasyonun etkisi de araştırılmış olup, az diferansiye grupta orta/iyi diferansiye gruba kıyasla hastalıksız sağkalım oranının düşük olduğu gözlenmiştir ($p=0,012$) (11,12 aya kıyasla 36,56 ay) (Şekil 4.10.3). Prognostik faktörler açısından durum incelendiğinde VBİ ve PNİ açısından yapılan çalışmada anlamlı fark yakalanamamıştır.



Şekil. 4.10.1. Hastaliksız sağkalım grafiği



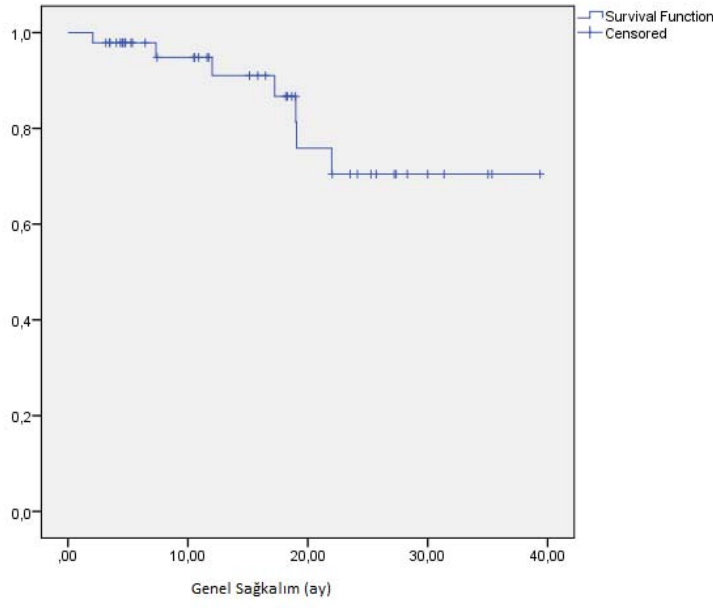
Şekil 4.10.2. R0 rezeksiyon durumunun hastaliksız sağkalıma etkisi



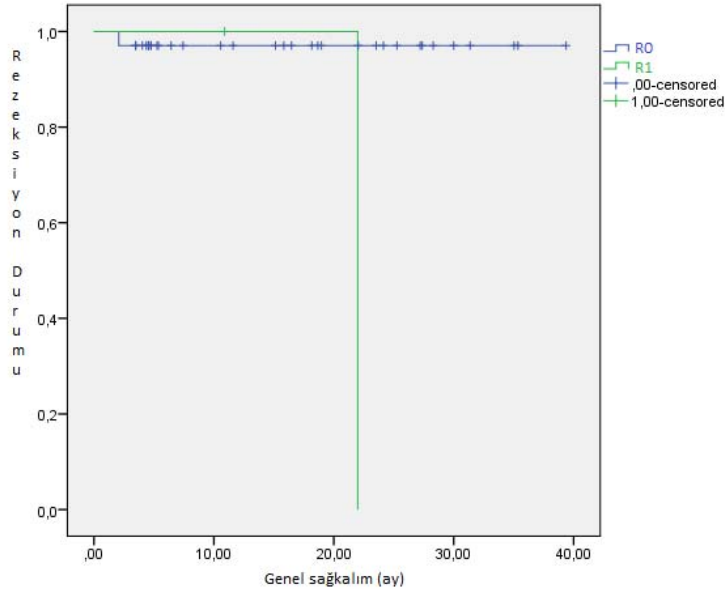
Şekil 4.10.3. Patolojik diferansiyasyonun hastaliksız sağkalıma etkisi

4.11. Genel Sağkalım

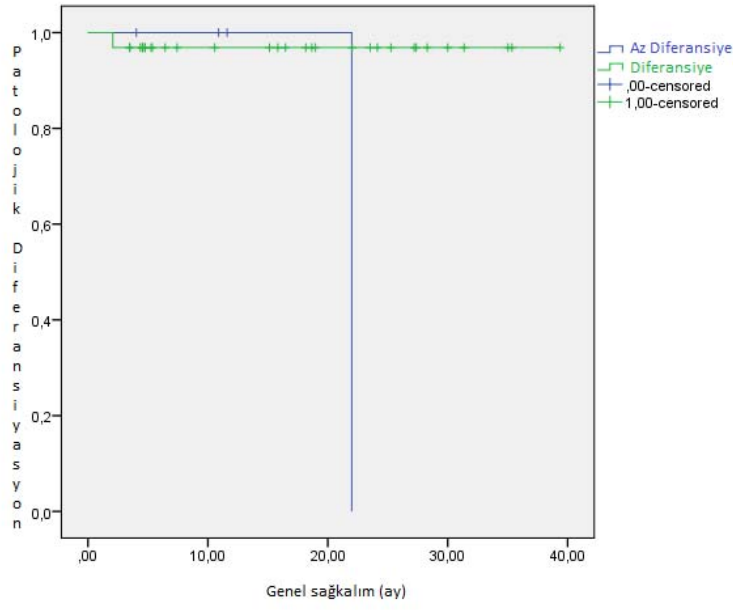
Bir yıllık genel sağkalım oranı %98'dir (Şekil 4.11.1). R0 rezeksiyon durumunda sağkalımın arttığı istatistiksel olarak gösterilmiştir ($p=0,014$) (Şekil 4.11.2). R0 hastalarda genel sağkalım ortalama 38,27 (+/- 1,08) ay iken R1 hastalarda 22 aydır. N0 grubunda N+ gruba kıyasla genel sağkalım açısından anlamlı fark tespit edilememiştir ($p=0,654$). Tümör diferansiyasyonu açısından sağkalım oranı az diferansiye grupta sınırdan anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. ($p= 0,049$) (22 aya karşılık 38,20 ay) (şekil 4.11.3). Prognostik kriterler açısından sağkalım çalışmasında; LVİ anlamlı oranda daha kötü sağkalım ile sonuçlanmaktadır ($p=0,025$) (şekil 4.11.4). VBİ ve PNİ açısından istatistiksel önemde fark tespit edilmemiştir.



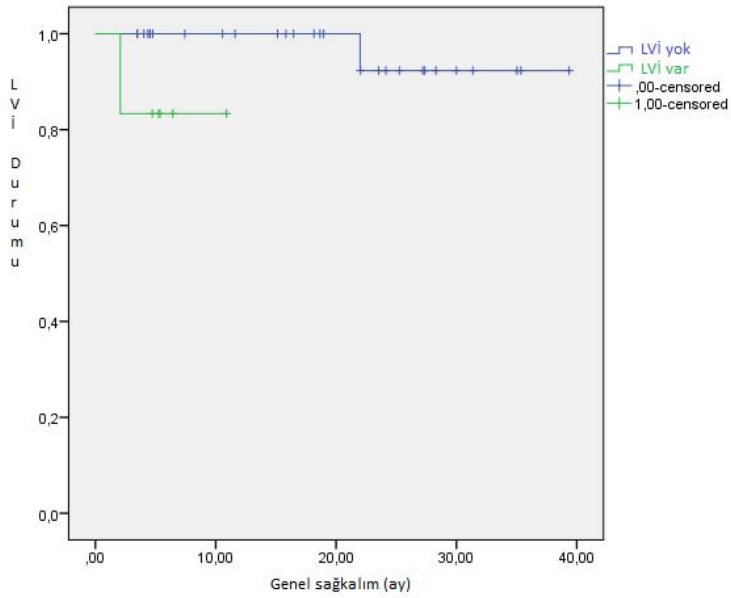
Şekil 4.11.1. Genel sağkalım grafiği



Şekil 4.11.2. R0 rezeksiyon durumunun genel sağkalıma etkisi



Şekil 4.11.3. Patolojik diferansiyasyonun genel sağkalıma etkisi



Şekil 4.11.4. LVİ'nin genel sağkalıma etkisi

5. TARTIŞMA

Neoadjuvan kemoradyoterapi rejimi ile rezektabilite ve sfinkter koruyucu tedaviye olanak sağlanırken lokal kontrol ve sağkalım avantajı sağlamak da ana hedeflerdendir. Çalışmamızda amaç; lokal ileri hastalık ve/veya distal tümör yerleşimi olan hastalarda neoadjuvan tedavi ile sfinkter koruyucu cerrahiye ve rezektabiliteye katkı oranlarını incelemektir.

Alman Rektal Kanser Grubu tarafından yapılmış olan ve rektum kanserli hastalarda preoperatif kemoradyoterapinin postoperatif kemoradyoterapi ile kıyaslandığı çalışmada; preoperatif kolda tanı anında APR planlanıp tedavi sonrası sfinkter koruyucu cerrahi geçirme oranı % 38 (45/116) olarak bulunmuştur (16) . Polonya çalışmasında ise hastalar tümörün anal verge'ye uzaklığına göre ayrılmış ve anal verge'ye 2-3 cm uzaklıktaki tümörlerde sfinkter koruyucu cerrahi oranı % 12, 4-5 cm uzaklıktaki tümörlerde ise % 45 olarak bulunmuştur (20). Çalışmamızda ise neoadjuvan tedavi uygulanan 47 hastadan 25'i distal tümör yerleşimlidir. 25 hastanın 19'u opere edilmiş ve bu hastalardan 6'sında tanı anında planlanan APR operasyonu yerine neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası LAR uygulanmıştır. Alman çalışmasında elde edilen % 38'lik sfinkter korumaya katkı oranı çalışmamızda % 31,6 olarak bulunmuştur (16). Çalışmamızın sfinkter koruyucu cerrahiye katkı açısından sonucu literatür ile uyumludur.

Yalnızca uygulanan cerrahi tekniğe bakarak hayat kalitesi hakkında yorum yapmak rektum kanseri tedavisi için doğru olmayacaktır. Distal yerleşimli tümör subgrubunun da dahil edildiği hayat kalitesi ve objektif sfinkter fonksiyon değerlendirilmesi yapılmamış olması çalışmamızın eksik noktasıdır.

Tümör lokalizasyonundan bağımsız olarak sfinkter koruyucu cerrahi oranları açısından literatür incelendiğinde; T3-4 hastaların dahil edildiği preoperatif RT ile preoperatif KRT'nin kıyaslandığı Fransız FFCD çalışmasında tümör yerleşiminden bağımsız olarak preoperatif KRT kolunda sfinkter koruyucu cerrahi oranı % 54,3 olarak bulunmuştur (18). Kemoterapinin preoperatif radyoterapiye katkısının incelendiği 4 kollu EORTC 22921 çalışmasında; preoperatif kemoradyoterapi uygulanan tüm hastalarda sfinkter koruyucu cerrahi oranı % 55,6'dır (19). Çin'den 2012 yılında yayınlanan daha az sayıda hastanın dahil edildiği (n=85) bir diğer

çalışmada ise tüm grupta sfinkter koruyucu cerrahi oranı % 57 olarak bulunmuştur (136). Nonrezektabl hastaların preoperatif uzun kurs RT ve uzun kurs KRT kollarına randomize edildiği Norveç çalışmasında ise KRT kolunda bu oran % 47 olarak tespit edilmiştir (21). Alman çalışmasında ise bu oran % 69'dur (16). Çalışmamızda opere edilen grupta sfinkter koruyucu cerrahi oranı % 47,2 olarak bulunmuştur. Literatürde % 47 ile % 74 arasında değişen oranlara kıyasla çalışmamızda elde edilen % 47,2 oranı düşük olup bu durumun ana nedeni bahsi geçen çalışmalarda hasta profilinin T3 ve rezektabl tümörlü hasta ağırlıklı olmasıdır (16, 18, 20, 21, 118, 136, 138, 141).

Uygulanan neoadjuvan tedaviden cerrahiye kadar geçen süre çalışmamızda ortalama 6 hafta olarak tespit edilmiştir. Yapılan birçok çalışmada bu intervalin uzun tutulmasının elde edilen patolojik yanıtı arttırdığı gösterilmiş olup ortalama 6-8 hafta sürenin optimal olduğu önerisi mevcuttur (124-126).

Neoadjuvan tedavi sonrası klinik cevap oranları incelendiğinde T evresi için % 34,1 hastada 'downstaging', % 61,7 hastada ise stabil yanıt elde edilmiştir. N durumu için ise % 19,1 hastada 'downstaging', % 78,7 hastada stabil yanıt elde edilmiştir. Yanıt değerlendirilmesinde endoskopik tetkik kullanılmamış olup, yalnızca radyolojik tetkik (MR, BT) kullanılmıştır. Literatür incelenmesinde; yetersiz olmakla birlikte neoadjuvan tedavi sonrası yanıt durumunu patolojik evre ile korele şekilde gösterebilen en başarılı radyolojik tetkiklerin PET/CT ve faz ayarlı MR olduğu görülmektedir (51, 52). Objektif evreleme açısından, tedavi öncesinde ve tedavi sonrası yanıt değerlendirilmesinde mutlaka endoskopik (ERUS veya rijid sigmoidoskopi) inceleme gerekliliği mevcuttur.

Rezektabiliteye katkı açısından incelemede çalışmaya dahil edilen 47 hastadan 30'una lokal ileri hastalık nedeni ile 'downstaging' amaçlı neoadjuvan tedavi uygulanmıştır ve 30 hastanın 21'i opere edilmiştir. Rezektabilite % 70'tir. Neoadjuvan tedavinin amacından bağımsız olarak tüm gruba bakıldığında bu oran 36/47'dir (% 76,5). Daha önce yapılmış olan çalışmalarda ise neoadjuvan tedavi uygulanma amacı ve tümör lokalizasyonundan bağımsız olarak bu oran % 84 ile % 100 arasında değişmektedir (16, 18, 19, 21, 136, 141). Önceki çalışmalarda hasta dağılımına bakıldığında ağırlıklı olarak rezektabl T3 hastalardan oluştuğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda ise 17 (% 33,3) hastanın T4 tümör evresinde olduğu ve bu 17 hastanın 13'ünün T4b tümörü olan hasta olduğu (13 hastanın 7'sine

R0 rezeksiyon yapılmıştır) göz önünde bulundurulduğunda, çalışmada elde edilen rezektabilite oranının düşüklüğü açıklanabilmektedir. Opere olmayan 9 hastadan 5'inde yeterli 'downstaging' olmamıştır, 4'ü kendi isteği ile opere olmamıştır. Kendi isteği ile opere olmayan bu 4 hastadan 2'sinde radyolojik yanıt değerlendirilmesi sonrasında yeterli 'downstaging' izlenmiştir.

Patolojik cevap oranları açısından yapılan çalışmalar incelendiğinde; Alman çalışmasında preoperatif KRT kolunda % 8 olarak bulunmuştur(16). Fransız FFCD çalışmasında patolojik tam cevap oranı % 11,4 olarak bulunmuştur (18). EORTC 22921 (19) çalışmasında ypT0 oranı % 13,7 iken Polonya çalışmasında ise ypT0 oranı % 15 olarak bulunmuştur (20). Nonrezektabl hastaların dahil edildiği Norveç çalışmasında ise patolojik tam cevap oranı % 18'dir (21). Genel olarak literatürde uzun kurs kemoradyoterapi uygulanan hastalarda patolojik tam cevap oranı % 8 ile % 18 arasında bulunmuştur (16, 18-21, 136). Çalışmamızda opere edilen grupta pT0 oranı % 13,8 iken patolojik tam cevap oranı (pT0N0) % 11,4 olarak bulunmuştur ve literatür ile uyumludur.

Opere 36 hasta prognostik faktörler açısından incelendiğinde LVİ görülme oranı % 17, VBİ % 17, PNİ % 19,5'tur. VBİ ve PNİ açısından hastalıksız sağkalım oranlarında anlamlı fark elde edilememiştir. Tüm sağkalım açısından ise sonuçlarımız LVİ'nin kötü prognostik etkisini desteklemektedir ($p=0,025$). VBİ ve PNİ açısından ise anlamlı fark yakalanamamıştır. EORTC 22921 çalışmasında (19) yalnızca RT alan kola kıyasla KRT alan kolunda LVİ, VBİ, PNİ anlamlı oranda daha az görülmüştür ($p<0,05$). Yapılmış 4 çalışmada gösterildiği gibi her üç prognostik faktörün de sağkalım üzerindeki negatif etkisi mevcuttur (142-145).

Çalışmaya dahil edilen hastalar içinde gözlenen en sık akut GİS yan etki grad 1-2 diyaredir. Tüm grup analiz edildiğinde grad 3-4 yan etki oranı % 36'dır. Çalışmaya dahil edilen hiçbir hastada grad 5 yan etki gözlenmemiştir. Çalışmaya dahil edilen 34 hasta Co60 ile tedaviye alınmış olup, 13 hasta LINAK ile tedaviye alınmıştır. RT cihazına göre ayrı değerlendirme yapıldığında Co60 ile grad 3-4 yan etki oranı % 47 iken LINAK cihazı ile 13 hastadan 1'inde grad 3 (% 7,6) cilt yan etki görülmüş olup, grad 4 yan etki gözlenmemiştir. Yapılan büyük prospektif randomize çalışmalar incelendiğinde çalışmaların tamamında hastaların LINAK cihazı ile konformal olarak tedaviye alındığı ve akut grad 3-4 yan etki oranlarının % 6,7- 80

arasında değiştiği izlenmiştir (16, 18, 20, 21). Çalışmamızda cihazlar arası yan etki farkına bakıldığında cilt yan etki açısından anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0,001$). Ön arka karşılıklı iki alan ile tedavi planlanmış olması sebebi ile Co60 cihazı ile tedavi edilmiş hastalarda akut yan etki oranı son derece fazladır. Uygun cihaz ve teknik ile uygulandığında uzun kurs kemoradyoterapi son derece tolere edilebilir bir tedavi şemasıdır.

Neoadjuvan tedavi rejimine kemoterapi eklemenin hem sistemik tedaviye erken başlamak ve bu sayede mikrometastazları engellemek, hem de operasyon öncesi damarlanma ve oksijenasyonu daha iyi olan dokuda etkili sonuç alınması şeklinde faydası bulunmaktadır. Bu iki etki sayesinde lokal başarısızlık azaltılması sağlanmaktadır. Çalışmamızda uygulanan eş zamanlı kemoterapi şeması uzun kurs radyoterapi ile uygulamada hem tolerasyon hem de etkinlik açısından başarısının kanıtlanmış olması sebebi ile sürekli infüzyon şeklinde 5-FU'dir (18, 19, 22, 30, 118, 119, 123). Yeni çalışmalarda kapesitabin ve oksaliptatin (Capox) rejimleri ile eş zamanlı neoadjuvan tedavilerin etkinliği kıyaslanmıştır (132, 133, 146, 147). Capox rejimi ile umut vaad eden sonuçlar tespit edilmiştir. Capox rejimini 5-FU ile kıyaslayan ve halen devam eden iki faz III alışma da mevcuttur: NSABP R-04 alışması ve Alman CAO/ARO/AIO-04 ile Avrupa PETACC-6 ortak alışması. Oldukça yeni olan bu çalışmaların henüz ilk sonuçları yayınlanmamıştır.

Yapılan alışmalarda KRT kolundaki 5 yıllık lokal nüks oranları % 8,1 civarında tespit edilmiştir (16, 18). Norveç çalışmasında 5 yıllık lokal kontrol oranı % 82 olarak bulunmuştur (21). Çalışmamızda takip süresi ortalama 32 ay olup yalnızca 1 yıllık sağkalım ve lokal kontrol oranları çalışılmıştır. 1 yıllık lokal kontrol oranı % 97'dir. Takip süresinin kısalığı nedeni ile 5 yıllık sağkalım alışılamamıştır. Cerrahi sınır pozitifliği lokal rekürrens en önemli nedenlerindendir (16, 19-21, 122, 136-139, 141). Çalışmamızda CS+ olan 2 hastada takiplerde nüks gözlenmemiş olduğundan ve örneklem sayısı az olduğundan istatistiksel veri alışılamamıştır. Patolojik N+ olma durumunun sağkalıma etkisi araştırılmış fakat anlamlı sonuç elde edilemememiştir.

Hastalıksız sağkalım oranları incelendiğinde Alman çalışmasında (16) 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı % 68 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda ise 1 yıllık hastalıksız sağkalım % 97'dir. R0 durumunda hastalıksız sağkalım anlamlı ölçüde iyi

bulunmuştur ($p=0,002$). N+ olma durumunun hastalıksız sağkalıma etkisi gözlenmiştir fakat istatistiksel anlam elde edilememiştir. Tümörün patolojik diferansiyasyonu açısından incelendiğinde az diferansiye grupta diferansiye gruba oranla hastalıksız sağkalım oranlarının düşük olduğu gözlenmiştir ($p=0,012$). Genel olarak R1 durumunda ve APR yapılan hastalarda sağkalım oranlarının az olduğu gösterilmiştir (16, 19, 21, 122, 136). Gunderson ve ark'nın çalışmasında (30) T ve N durumunun net şekilde tüm sağkalıma etkisi gösterilmiştir. 5 yıllık sağkalım oranları FFCD, Norveç çalışmalarında % 67,4 ve % 66 olarak tespit edilmiştir (18, 21). Norveç çalışmasında (21) neoadjuvan kemoradyoterapinin yalnızca neoadjuvan radyoterapiye kıyasla tüm sağkalıma anlamlı katkısı olduğu gösterilmiştir ($p=0,02$). Çalışmamızda 1 yıllık tüm sağkalım % 98'dir. R0 rezeksiyon grubunda ortalama genel sağkalım 38,2 ay iken, R1 rezeksiyon kolunda 22 aydır. N0 grubunda genel sağkalım açısından anlamlı fark elde edilememiştir. LVI+ grupta anlamlı ölçüde daha kötü sağkalım mevcuttur ($p = 0,025$). Diğer prognostik faktörler açısından anlamlı fark elde edilememiştir.

6. SONUÇLAR

Lokal ileri rektum kanserinde standart tedavi yaklaşımı günümüzde neoadjuvan kemoradyoterapi ve uygun interval sonrası cerrahi tedavidir. Cerrahi tedaviyi adjuvan kemoterapi takip etmelidir. Çalışmamızda amaçlanan; bu standart neoadjuvan kemoradyoterapi tedavisinin sfinkter koruyucu operasyon şansını arttırıcı etkisini incelemektir. Çalışmamızda sfinkter korumaya katkı oranının % 31,6 olarak bulunmuş olması ile çalışmanın hedefine ulaşılmıştır.

Tümörün anal sfinkter ile ilişkili olduğu durumlarda neoadjuvan tedaviye rağmen APR uygulaması gerekmektedir. Bazı cerrahi çalışmalarda olduğu gibi yeni tekniklerin yaygın kullanılmaya başlaması ile belki de APR tipi rezeksiyondan mümkün olduğunca kaçınmak olanaklı hale gelecektir (137). Yalnızca uygulanan cerrahi tekniğe bakarak hayat kalitesi hakkında yorum yapmak rektum kanseri tedavisi için doğru olmayacaktır. Distal yerleşimli tümör subgrubunun da dahil edildiği hayat kalitesi ve objektif sfinkter fonksiyon değerlendirilmesinin yapıldığı çalışmalar gereklidir.

Neoadjuvan tedavinin sfinkter korumaya katkısının araştırdığımız bu çalışmamızda elde ettiğimiz sonuç, tezimizi desteklemesi açısından umut vericidir. Bu nedenle cerrahi ekip ile işbirliği içinde daha büyük hasta sayılarının dahil edildiği, prospektif, randomize, ERUS-sfinkter manometrisi-ayrıntılı radyolojik tetkik gibi objektif değerlendirmeye olanak sağlayan tetkiklerin hem tanı anında hem de tedaviye yanıt değerlendirilmesinde kullanıldığı, hayat kalitesi değerlendirmelerinin objektif skalalar ile yapıldığı, uzun dönem takipli çalışmalar yapılması önerilir.

ÖZET

Dr. Eda TAŞ

REKTUM KANSERİNDE PREOPERATİF KEMORADYOTERAPİNİN SFİNKTER KORUYUCU CERRAHİYE KATKISI

Uzmanlık Tezi

Ankara, 2012

Araştırma, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği'nde Ocak 2009- Mart 2012 tarihleri arasında, rektum kanseri tanısı ile neoadjuvan kemoradyoterapi tedavisi almış hastalarda retrospektif inceleme ile sfinkter koruyucu cerrahiye katkının araştırılması amacı ile yapılmıştır. Çalışmaya 47 hasta dahil edilmiştir. Neoadjuvan amaçla Co60 veya LINAK cihazı ile 1,8 Gy fraksiyon dozunda, 25 fraksiyonda, toplam 45 Gy radyoterapi ve eş zamanlı sürekli infüzyon 5-FU kemoterapisi uygulanmıştır. Hastaların tedavi süresince akut yan etki gradları, tedaviye klinik yanıt, operasyon tipi, rezeksiyon durumu, patolojik evre, prognostik faktörler ve sağkalım parametreleri değerlendirilmiştir. Opere olan 36 hastanın bilgileri ayrıntılı olarak incelenmiştir. Bu neoadjuvan tedavi şeması oldukça tolerabl bulunmuştur. Sfinkter koruyucu cerrahiye katkı % 31,6 ve rezektabilite oranı % 70 olarak bulunmuştur. Sfinkter koruyucu cerrahiye katkı literatür ile uyumlu bulunmuş olup, rezektabiliteye katkı literatüre göre daha az bulunmuştur. Ağırlıklı olarak nonrezektabl hasta grubu ile çalışılmış olması nedeni ile bu düşük rezektabilite oranı ile sonuçlanmıştır. Neoadjuvan kemoradyoterapi son derece etkili 'downstaging' sağlarken distal yerleşimli rektum kanseri durumunda sfinkter koruyucu cerrahi uygulanma oranını da arttırmaktadır.

Anahtar kelimeler: Rektum kanseri, Anal sfinkter, Neoadjuvan kemoradyoterapi, Sfinkter koruyucu cerrahi, Patolojik tam cevap

ABSTRACT

Dr. Eda TAŞ

THE CONTRIBUTION OF NEOADJUVANT CHEMORADIOTHERAPY TO SPHINCTER PRESERVING SURGERY IN RECTAL CANCER

MD Thesis

Ankara, 2012

This research was accomplished with a retrospective inspection among the rectal cancer patients who received neoadjuvant chemoradiotherapy in order to contribute to the sphincter preserving surgery, in the Radiation Oncology Clinic of Ankara Numune Education and Research Hospital in between January 2009 and March 2012. 47 patients were included in this research. For neoadjuvant purpose, a total of 45 Gy radiotherapy with a dose of 1.8 Gy/fraction in 25 fraction and concurrently continuous infusion 5-FU chemotherapy were applied with Co60 or LINAK radiotherapy treatment machine. The acute side effect grades, the clinical response to the treatment, the type of the operation, the resectional situation, the pathological stage, the prognostic factors and the survival parameters of the patients were evaluated. The information about 36 operated patients was inspected in detail. This scheme of neoadjuvant chemoradiotherapy was found to be mostly tolerable. The contribution to the sphincter preserving surgery was found to be 31,6 % and the resectability ratio was found to be 70 %. The contribution to the sphincter preserving surgery was found to be consistent with the literature, however, the contribution to the resectability was discovered to be less than average ratio in the literature. Due to inspection over mostly nonresectable group of patients, this low ratio of resectability is observed. Neoadjuvant chemoradiotherapy provides extremely effective downstaging and it increases the ratio of sphincter preserving surgery in the case of carcinoma of lower third of the rectum.

Key words: Rectal cancer, Anal Sphincter, Neoadjuvant Chemoradiotherapy, Sphincter preserving surgery, Pathological complete response

KAYNAKLAR

- 1.Siegel R, Naishadham D, Jemal A, Cancer Statistics, 2012. , CA Cancer J Clin 2012;62(1): 10-29.
- 2.Learn PA, Kahlenberg MS, Hereditary colorectal cancer syndromes and the role of the surgical oncologist. Surg Clin North Am 2009; 18: 121-144.
- 3.Whittemore AS, Wu-Williams AH, Lee M, et al: Diet, physical activity, and colorectal cancer among Chinese in North America and China. J Natl Cancer Inst 1991; 82: 915-926.
- 4.Leslie A, Carey FA, Pratt NR, et al: The colorectal adenoma-carcinoma sequence. Br J Surg 2002; 89: 845-860.
- 5.Powell SM, Zilz N, Beazer-Barclay Y: APC mutations occur early during colorectal tumorigenesis. Nature 1992; 359: 235-237.
- 6.Grady WM: Genomic instability and colon cancer. Cancer Metastasis Rev 2004; 23: 11-27.
- 7.Lashner BA, Provencher KS, Seidner DL: The effect of folic acid supplementation on the risk for cancer or dysplasia in ulcerative colitis. Gastroenterology 1997; 112: 29-32.
- 8.Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, et al: Colorectal cancer screening. Clinical guidelines and rationale. Gastroenterology 1997; 112: 594-642.
- 9.Benson III AB, Desch CE, Flynn PJ, et al: Colorectal Cancer Surveillance: 2005 update of American Society of Clinical Oncology colorectal cancer surveillance guidelines. J Clin Oncol 2005; 23 (33), 3586-3588.
- 10.Gunderson LL, Tepper JE, Clinical Radiation Oncology, Third Edition, 2012, 990.
- 11.Pilipshen SJ, Heilweil M, Quan SHQ, et al. Patterns of pelvic recurrence following definitive resections of rectal cancer. Cancer 1984, 53: 1354-1362.
- 12.Pollett WG, Nicholls RJ, The relationship between the extent of distal clearance and survival and local recurrence rates after curative anterior resection for carcinoma of the rectum. Ann Surg, 1983,198: 159.
13. Rich T, Gunderson LL, Lew R, et al. Patterns of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery. Cancer 1983; 52: 1317.

14. Wanebo HJ, Gaker DL, Whitehill R et al, Pelvic Recurrence of Rectal Cancer Options for Curative Resection, *Ann Surg.* 1987; 205(5): 482–495.
15. Gunderson LL, Tepper JE, *Clinical Radiation Oncology*, Third Edition, 2012, 989.
16. Sauer R, Becker H, Hohenberger W et al, Preoperative versus Postoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer, *NEJM*, 2004, 351: 1731-1740.
17. Stephens RJ, Thompson LC, Quirke P et al, Impact of short-course preoperative radiotherapy for rectal cancer on patients' quality of life: data from the Medical Research Council CR07/National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group C016 randomized clinical trial. *J Clin Oncol.* 2010 ,28 (27): 4233-4239.
18. Gerard JP, Conroy T, Bonnetain et al, Preoperative Radiotherapy with or without Concurrent Fluorouracil and Leucovorin in T3-4 Rectal Cancers: Results of FFCD 9203, *J Clin Oncol*, 2006: 24 (28), 4620-4625.
19. Bosset JF, Calais G, Mineur L et al, Enhanced Tumorocidal Effect of Chemotherapy with Preoperative Radiotherapy for Rectal Cancer: Preliminary Results – EORTC 22921, *J Clin Oncol*, 2005, 23 (24), 5620-5627.
20. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A et al, Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemoradiotherapy, *Radiotherapy and Oncology*, 2004, 72, 15-24.
21. Brændengen M, Tveit KM, Berglund A et al, Randomised Phase III Study Comparing Preoperative Radiotherapy with Chemoradiotherapy in Nonresectable Rectal Cancer, *J Clin Oncol*, 2008, 26(22), 3687-3694.
22. Mohiuddin M, Marks J, Marks G, Management Of Rectal Cancer: Short- vs. Long-Course Preoperative, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* , 2008, 72(3), 636–643.
23. Halperin EC, Perez C, Brady LW, Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology 5th Edition, Philadelphia USA, Lippincott Williams & Wilkins, 2008, 1372.

24. Enker WE, Sphincter preserving operations for rectal cancer. , *Oncology* 1996, 10 (11): 1673-1684.
25. Lingareddy V, Ahmad NR, Mohiuddin M, Palliative reirradiation for recurrent rectal cancer. , *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38 (4), 785-790.
26. Duncan W, Smith AN, Freedman LF et al, Third Report of the MRC Trial: Clinico-pathological features of prognostic significance in operable rectal cancer in 17 centres in the U.K, *Br J Surg*, 1984, 50: 435-442.
27. Halperin EC, Perez CA, Brady LW, Principles and Practice Of Radiation Oncology, fifth edition, 2008, 1373.
28. Czito B, Willet C, Colon Cancer. In: Gundolon and Topper: Clinical Radiation Oncology, 2nd ed, Churchill Livingstone; 2007; 1101.
29. Spratt JS, Spjut HJ, Prevalence and prognosis of individual clinical and pathologic variables associated with colorectal carcinoma, *Cancer*, 1967; 20: 1976.
30. Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE et al, Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer: A Pooled Analysis, *J Clin Oncol*, 2004, 22 (10), 1785-1796.
31. Sasaki O, Atkin WS, Sass JR, Mucinous carcinoma of the rectum. *Histopathology* 1987;11 (3): 259-272.
32. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ et al. Prognostic factors in colorectal cancer: College of American Pathologists Consensus Statement 1999, *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 979.
33. Crucitti F, Sofo L, Doglietto GB et al. Prognostic factors in colorectal cancer: Current status and new trends, *J Surg Oncol Suppl*, 1991; 2: 76.
34. Wolmark N, Wieand HS, Rockette HE et al. The prognostic significance of tumor location and bowel obstruction in Dukes B and C colorectal cancer. Findings from the NSABP clinical trials, *Ann Surg*, 1983, 198 (6): 743-752.
35. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer, *NEJM*, 2001; 345 (9): 638-646.

36. Isbister WH, al-Sanea O, The utility of pre-operative abdominal computerized tomography scanning in colorectal surgery, *J R Coll Surg Edinb*, 1996; 41 (4): 232-234.
37. Farouk R, Nelson H, Radice E et al, Accuracy of computed tomography in determining resectability for locally advanced primary or recurrent colorectal cancers, *Am J Surg*, 1998; 175 (4): 283-287.
38. Adalsteinsson B, Glimelius B, Graffman S et al. Computed tomography in staging of rectal carcinoma, *Acta Radiol Diagn*, 1985; 26: 45.
39. Beynon J, Foy DM, Roe AM et al, Endoluminal ultrasound in the assessment of local invasion in rectal cancer, *Br J Surg*, 1986; 73: 474.
40. Solomon MJ, McLeod RS, Endoluminal transrectal ultrasonography: Accuracy, reliability, and validity, *Dis Colon Rectum*, 1993; 36: 200.
41. Hildebrandt U, Feifel G, Preoperative staging of rectal cancer by intrarectal ultrasound, *Dis Colon Rectum*, 1985; 28: 42.
42. Blomqvist L, Machado M, Rubio C et al, Rectal tumour staging: MR imaging using pelvic phased-array and endorectal coils vs endoscopic ultrasonography. , *Eur Radiol*, 2000; 10: 653.
43. Brown G, Richards CJ, Bourne MW et al, Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison. , *Radiology*, 2003; 227: 371.
44. Beets-Tan RG, Beets GL, Bortslap AC, et al. Preoperative assessment of local tumor extent in advanced rectal cancer: CT or high resolution MRI?, *Abdom Imaging*, 2000; 25: 533.
45. Beets-Tan RG, Beets GL, Vliegen RF et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery, *Lancet*, 2001; 357: 497.
46. Kim NK, Kim MJ, Yun SH et al. , Comparative study of transrectal ultrasonography, pelvic computerized tomography, and magnetic resonance imaging in preoperative staging of rectal cancer. , *Dis Colon Rectum*, 1999; 42: 770.
47. Meyenberger C, Huch Boni RA, Bertschinger P et al. , Endoscopic ultrasound and endorectal magnetic resonance imaging: A prospective,

- comparative study for preoperative staging and follow-up of rectal cancer. , Endoscopy, 1995; 27: 469.
48. Freeny PC, Marks WM, Ryan JA et al. , Colorectal carcinoma evaluation with CT: Preoperative staging and detection of postoperative recurrence. , Radiology, 1986; 158: 347.
49. Urban M, Rosen HR, Holbling N et al. , MR imaging for the preoperative planning of sphincter-saving surgery for tumors of the lower third of the rectum: Use of intravenous and endorectal contrast materials. , Radiology 2000; 214: 503.
50. Gunderson LL, Tepper JE, Clinical Radiation Oncology, Third Edition, 2012, 993.
51. Barbaro B, Fiorucci C, Tebala C et al: Locally advanced rectal cancer. MR imaging in prediction of response after preoperative chemotherapy and radiation therapy, Radiology, 2009; 250: 730-739.
52. Calvo FA, Domper M, Matute R et al, 18F-FDG positron emission tomography staging and restaging in rectal cancer treated with preoperative chemoradiation. , Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 58, 528-535.
53. Dukes CE: The classification of cancer of the rectum. J Pathol, 1932; 35: 323-332.
54. Gunderson LL, Sosin H: Areas of failure found at reoperation (second or symptomatic look) following “curative surgery” for adenocarcinoma of the rectum. Clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. Cancer, 1974; 34: 1278-1292.
55. AJCC Hindgut Taskforce: Colon and rectum. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al ed. AJCC cancer staging manual, ed 7th, New York, Springer, 2010, 143-164.
56. Baxter N, Morris AM, Rothenberger DA et al, Impact of preoperative radiation for rectal cancer on subsequent lymph node evaluation. A population based analysis, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005; 61: 426-431.
57. Leibold T, Shia J, Ruo L et al, Prognostic implications of the distribution of lymph node metastasizing rectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. , J Clin Oncol, 2008, 26: 2106-2111.

58. Gunderson LL, Tepper JE, Clinical Radiation Oncology, Third Edition, 2012, 1002.
59. Brodsky JT, Richman GK, Cohen AM et al. Variables correlated with the risk of lymph node metastasis in early rectal cancer. , Cancer, 1992; 69: 322.
60. Gall FP, Hermanek P, Update of the German experience with local excision of rectal cancer, Surg Oncol Clin North Am, 1992; 1: 99.
61. Nascimbeni R, Burgart LJ, Nivatvongs S et al, Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum, Dis Colon Rectum, 2002, 45: 200.
62. Minsky BD, Rich T, Recht A et al, Selection criteria for local excision with or without adjuvant radiation therapy for rectal cancer, Cancer, 1989; 63: 1421.
63. Visser BC, Varma MG, Welton ML, Local therapy for rectal cancer, 2001, 10 (1-2): 61-69.
64. Christoforidis D, McNally MP, Jarosek SL et al, Endocavitary contact radiation therapy for ultrasonographically staged T1 N0 and T2 N0 rectal cancer, , 2009, 96 (4): 430-436.
65. Lavertu S, Schild SE, Gunderson LL et al, Endocavitary radiation therapy for rectal adenocarcinoma. 10 year results, Am J Clin Oncol, 2003; 26: 508-512.
66. Rauch P, Bey P, Peiffert D et al, Factors affecting local control and survival after treatment of carcinoma of the rectum by endocavitary radiation. A retrospective study of 97 cases, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001; 49: 117-124.
67. Gerard JP, Romestang P, Ardiet JM et al, Endocavitary radiation therapy, Semin Radiat Oncol, 1998; 8: 13-23.
68. Coatmeur O, Truc G, Barillot I et al: Treatment of T1-T2 rectal tumors by contact therapy and interstitial brachytherapy, Radiother Oncol, 2004; 70: 177-182.
69. Aumock A, Birnbaum EH, Fleshman JW et al, Treatment of rectal adenocarcinoma with endocavitary and external beam radiotherapy. Results for 199 patients with localized tumors, Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001, 51: 363-370.

70. Myerson RJ, Conservative alternatives to radical surgery for favorable rectal cancers, *Ann Ital Chir*, 2001; 72: 605-609.
71. Gerard JP, Ortholan C, Benezery K et al, Contact x-ray therapy for rectal cancer. Experience in Centre Antoine-Lacassagne, Nice, 2002-2006, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008; 72: 665-670.
72. Minsky BD, Mies C, Rich TA et al, Lymphatic vessel invasion is an independent prognostic factor for survival in colorectal cancer, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1989, 17: 311-318.
73. Schell SR, Zlotecki RA, Mendenhall WM et al, Transanal excision of locally advanced rectal cancers downstaged using neoadjuvant chemoradiotherapy, *J Am Coll Surg*, 2002; 194: 584-591.
74. Kim CJ, Yeatman TJ, Coppola D et al, Local excision of T2 and T3 rectal cancers after downstaging chemoradiation, *Ann Surg*, 2001; 234: 352-358.
75. Lezoche E, Guerrieri M, Paganini AM et al, Long-term results of patients with pT2 rectal cancer treated with radiotherapy and transanal endoscopic microsurgical excision, *World J Surg*, 2002; 26: 1170-1174.
76. Bonnen M, Crane C, Vauthey JN et al, Long-term results using local excision after preoperative chemoradiation among selected T3 rectal cancer patients, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004; 60: 1098-1105.
77. Ruo L, Guillem JG, Minsky BD et al, Preoperative radiation with or without chemotherapy and full-thickness transanal excision for selected T2 and T3 distal rectal cancers, *Int J Colorectal Dis*, 2002; 17: 54-58.
78. Borschitz T, Wachtlin D, Mohler M et al, Neoadjuvant chemoradiation and local excision for T2-3 rectal cancer, *Ann Surg Oncol*, 2008, 15: 712-720.
79. Halperin EC, Perez CA, Brady LW, *Principles and Practice Of Radiation Oncology*, fifth edition, 2008, 1374.
80. Minsky BD, Cohen AM, Enker WE, Adjuvant postoperative radiation therapy for resectable cancer, *Radiat Med*, 1991; 9: 153.
81. Adam IJ, Mohamdee MO, Martin IG et al, Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer, *Lancet*, 1994, 344: 707.

82. Hall NR, Finan PJ, al-Jaberi T et al, Circumferential margin involvement after mesorectal excision of rectal cancer with curative intent. Predictor of survival but not local recurrence?, *Dis Colon Rectum*, 1998; 41: 979.
83. Williams NS, Johnston D, Survival and recurrence after sphincter saving resection and abdominoperineal resection for carcinoma of the middle third of the rectum, *Br J Surg*, 1984, 71: 278.
84. Matzel KE, Stadelmaier U, Muehldorfer S et al, Continence after colorectal reconstruction following resection: Impact of level of anastomosis. , *Int J Colorectal Dis*, 1997, 12: 82.
85. Lavery IC, Lopez-Kostner F, Fazio VW et al, Chances of cure are not compromised with sphincter-saving procedures for cancer of the lower third of the rectum, *Surgery*, 1997, 122: 779.
86. Zaheer S, Pemberton JH, Farouk R et al, Surgical treatment of adenocarcinoma of the rectum, *Ann Surg*, 1998, 227: 800.
87. Machado M, Nygren J, Goldman S et al, Similar outcome after colonic pouch and side-to-end anastomosis in low anterior resection for rectal cancer: A prospective randomized trial, *Ann Surg*, 2003, 238: 214.
88. Paty PB, Enker WE, Cohen AM et al, Long-term functional results of coloanal anastomosis for rectal cancer, *Am J Surg*, 1994, 167: 90.
89. Khalil es-SA, El Zohairy M, El-Shahawy M, Sphincter sparing procedures: Is it a standard for management of low rectal cancer, *J Egypt Natl Cancer Inst*, 2004, 16 (4): 210-215.
90. Nakagoe T, Ishikawa H, Sawai T et al, Survival and recurrence after a sphincter-saving resection and abdominoperineal resection for adenocarcinoma of the rectum at or below the peritoneal reflection: A multivariate analysis, *Surg Today*, 2004, 34 (1), 32-39.
91. Williams NS, Durdey P, Johnston D, The outcome following sphincter-saving resection and abdominoperineal resection for low rectal cancer, *Br J Surg*, 1985, 72: 595.
92. Armendariz P, Ortiz H, Anterior resection: Do the patients perceive any clinical benefit? , *Int J Colorectal Dis*, 1996, 11 (4), 191-195.

93. Enker WE, Operative consideration in rectal cancer the pelvic dissection, cancer of the colon, rectum and anus, Ed. Cohen AM, 561-570.
94. MacFarlane JK, Ryall RDH, Heald RJ, Mesorectal excision for rectal cancer, *Lancet*, 1993, 341: 457.
95. Baxter NN, Virnig DJ, Rothenberger DA et al, Lymph node evaluation in colorectal cancer patients: A population-based study, *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97: 219.
96. Havenga K, Enker WE, Norstein J et al, Improved survival and local control after total mesorectal excision or D3 lymphadenectomy in the treatment of primary rectal cancer: An international analysis of 1411 patients, *Eur J Surg Oncol*, 1999, 25: 368.
97. Havenga K, DeRuiter MC, Enker WE et al, Anatomical basis of autonomic nerve-preserving total mesorectal excision for rectal cancer, *Br J Surg*, 1996, 83: 384.
98. Masui H, Ike H, Yamaguchi S et al, Male sexual function after autonomic nerve-preserving operation for rectal cancer, *Dis Colon Rectum*, 1996, 39: 1140.
99. Sugihara K, Moriya Y, Akasu T et al, Pelvic autonomic nerve preservation for patients with rectal carcinoma. Oncologic and functional outcome, *Cancer*, 1996, 78: 1871.
100. Balslev I, Pedersen M, Teglbaerg PS et al, Postoperative radiotherapy in Dukes' B and C carcinoma of the rectum and rectosigmoid. A randomized multicenter study, *Cancer*, 1986, 58: 22.
101. Douglass HO Jr, Moertel CG, Mayer RJ et al, Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer [letter], *NEJM*, 1986, 315: 1294.
102. Fisher B, Wolmark N, Rockette H, Redmond C et al, Postoperative Adjuvant Chemotherapy or Radiation Therapy for Rectal Cancer: Results From NSABP Protocol R-01, 1988, *JNCI J Natl Cancer Inst*, 1988, 80 (1): 21-29.
103. Cohen AM, Minsky BD, Schilsky RL, Cancer of the rectum, In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer Principles and Practice of Oncology*, 5th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997:1197.

104. Mohiuddin M, Ahmad N, Cancer of the rectum and anus, In: Tobias JS, Thomas PRM, eds. Current Radiation Oncology Vol 1., 1st ed. London, Edward Arrol, 1994: 284
105. Freedman GM, Coia LR, Adjuvant and neoadjuvant treatment of rectal cancer, Semin Oncol 22, 1995, 611.
106. Stevens KR, The colon and rectum. In: Cox JD, ed. Moss' Radiation Oncology Rationale, Technique, Results. 7th ed. St. Louis, Mosby, 1994, 462.
107. Gastrointestinal Tumor Study Group, Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma, NEJM, 1985, 312: 1465-1472.
108. Thomas P R M, Lindblad A S, Adjuvant postoperative radiotherapy and chemotherapy in rectal carcinoma: A review of the gastrointestinal tumor study group experience , 1988, Radiotherapy and Oncology, 1988, 13 (4), 245-252.
109. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma, NEJM, 1991; 324: 709-715.
110. Wolmark N, Wieand HS, Hyams DN et al, Randomised trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National surgical adjuvant breast and bowel Project protocol R-02, Journal of the National cancer Institute, 2000, 92 (5), 388-396.
111. National Institutes of Health Consensus Conference : Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer, J Am Med Assoc, 1990, 264: 1444-1450.
112. Gunderson LL, Haddock MG, Schild SE, Rectal cancer: Preoperative versus postoperative irradiation as a component of adjuvant treatment. Semin Radiat Oncol, 2003, 13 (4): 419-32.
113. Nissan A, Stojadinovic A, Shia J et al, Predictors of recurrence in patients with T2 and early T3, N0 adenocarcinoma of the rectum treated with surgery alone, J Clin Oncol, 2006; 24: 4078-4084.
114. Tepper JE, O'Connell M, Petroni G et al, Adjuvant postoperative fluorouracil-modulated chemotherapy combined with pelvic radiation therapy

- for rectal cancer.:initial results of intergroup 0114, J Clin Oncol, 1997; 15 (5), 2030-2039.
- 115.Swedish Rectal Cancer Trial, Improved Survival With Preoperative Radiotherapy in Resectable Rectal Cancer, NEJM, 1997, 336 (14), 980-987.
 116. Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L et al, Swedish Rectal Cancer Trial: Long Lasting Benefits From Radiotherapy on Survival and Local Recurrence Rate, J. Clin.Oncol, 2005, 23 (24), 5644-5650.
 - 117.van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID et al, Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial, Lancet Oncol, 2011, 12 (6): 575-82.
 - 118.Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R et al, Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer(MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial, Lancet, 2009, 373: 811-820.
 - 119.Bosset JF, Collette L, Calais G et al, Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. NEJM, 2006, 355: 1114-1123.
 - 120.Sauer R, Liersch T, Merkel S et al, Preoperative Versus Postoperative Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer: Results of the German CAO/ARO/AIO-94 Randomized Phase III Trial After a Median Follow-Up of 11 Years, J Clin Oncol, 2012, 30 (16): 1926-33.
 - 121.Gunderson LL, Tepper JE, Clinical Radiation Oncology, Third Edition, 2012, 998.
 - 122.Nagtegaal ID, van de Velde CJH, Marijnen CAM et al, Low rectal cancer. A call for a change of approach in abdominoperineal resection, J Clin Oncol, 2005, 23: 9257-9264.
 - 123.Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Kranenbarg EK et al, No downstaging after short-term preoperative radiotherapy in rectal cancer patients, J Clin Oncol, 2001; 19: 1976-1984.
 - 124.Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J 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, *J Clin Oncol*, 1999, 17: 2396-2402.
125. Dolinsky CM, Mahmoud NN, Mick R et al, Effect of time interval between surgery and preoperative chemoradiotherapy with 5-fluorouracil or 5-fluorouracil and oxaliplatin on outcomes in rectal cancer, *J Surg Oncol*, 2007, 96: 207-212.
126. Moore HG, Gittleman AE, Minsky BD et al, Rate of pathologic complete response with increased interval between preoperative combined modality therapy and rectal cancer resection, *Dis Colon Rectum*, 2004, 47: 279-286.
127. Stein DE, Mahmoud NN, Anne PR et al, Longer time interval between completion of neoadjuvant chemoradiation and surgical resection does not improve downstaging of rectal carcinoma, *Dis Colon Rectum*, 2003, 46: 448-453.
128. Jimenez A, Shoup M, Cohen AM et al, Contemporary outcomes of total pelvic exenteration in the treatment of colorectal carcinoma, *Dis Colon Rectum*, 2004, 46: 1619-1625.
129. Sargent D, Sobrero A, Grothey A et al, Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer. Observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials, *J Clin Oncol*, 2009, 27: 872-877.
130. Timmerman RD, Bizakis CS, Pass HI et al, Local surgical, ablative, and radiation treatment of metastasis, *CA Cancer J Clin*, 2009, 59: 145-170.
131. Radiation Therapy Oncology group (RTOG) Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria.
132. Hospers GA, Punt CJA, Tessaar ME et al, Preoperative Chemoradiotherapy with Capecitabine and Oxaliplatin in Locally Advanced Rectal Cancer. A Phase I-II Multicenter Study of the Dutch Colorectal Cancer Group, *Annals of surgical Oncology*, 2007, 14 (10): 2773-2779.
133. Aristu JJ, Arbea L, Rodriguez J et al, Phase I-II Trial of Concurrent Capecitabine and Oxaliplatin with Preoperative IMRT in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer, *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 2008, 71(3), 748-755.

134. Myerson RJ, Garofalo MC, El Naqa IE et al, Elective Clinical Target Volumes For Conformal Therapy In Anorectal Cancer: A Radiation Therapy Oncology Group Consensus Panel Countouring Atlas, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 74 (3), 824-830.
135. New QUANTEC guidelines for safe treatment of cancer with radiation therapy, *International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics*, 2010.
136. Bai X, Li S, Yu B et al, Sphincter-preserving surgery after preoperative radiochemotherapy for T3 low rectal cancers, *Oncology Letters* 3, 2012, 1336-1340.
137. Ruillier E, Goffre B, Bonnel C et al, Preoperative radiochemotherapy and sphincter-saving resection for T3 carcinomas of the lower third of the rectum, *Annals of Surgery*, 2001, 234 (5), 633-640.
138. Rosenberg R, Nekarda H, Zimmermann F et al, Histopathological response after preoperative Radiochemotherapy in rectal carcinoma is associated with improved overall survival, *J Surg Oncol*, 2008, 97: 8-13.
139. Sprenger T, Rothe H, Jung K et al, Stage II/III rectal cancer with intermediate response to preoperative radiochemotherapy: Do we have indications for individual risk stratification? , *World Journal of Surgical Oncology*, 2010, 8 (27), 1-11.
140. Gossens MJE, Dresen RC, Rutten HJT et al, Preoperative radiochemotherapy is successful also in patients with locally advanced rectal cancer who have intrinsically high apoptotic tumors, *Annals of Oncology*, 2008, 428.
141. Roh SM, Colangelo LH, O'Connell et al, Preoperative Multimodality therapy improves disease free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03, *J Clin Oncol*, 2009, 27; (31), 5124-5130.
142. Bosset JF, Arbez-Gindre F, Pelissier E et al, Anatomico-pathological factors in the prognosis of rectal cancers. A mono- and multifactorial study, *Gastroenterol Clin Biol*, 1986, 10: (11), 728-735.
143. Minsky BD, Mies C, Rich TA et al, Potentially curative surgery of colon cancer: The influence of blood vessel invasion, *J Clin Oncol*, 1988, 6: 119-127.

- 144.Ouchi K, Sugawara T, Ono H et al, Histologic features and clinical significance of venous invasion in colorectal carcinoma with hepatic metastasis, *Cancer*, 1996, 78, 2313-2317.
- 145.Krasna MJ, Flancbaum L, Cody RP et al, Vascular and neural invasion in colorectal carcinoma, *Cancer*, 1988, 61: 1018-1023.
- 146.Aschele C, Pinto C, Cordio S et al: Preoperative fluorouracil (FU) based chemoradiation with and without weekly oxaliplatin in locally advanced rectal cancer. Pathologic response analysis of the Studio Terapia Adiuvante Retto (STAR)-01 randomized phase III trial, *J Clin Oncol*, 2009, 27, (18).
- 147.Gerard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S et al, Randomized multicenter phase III trial comparing two neoadjuvant chemoradiotherapy (CT-RT) regimens (RT45-Cap versus RT50-Capox) in patients with locally advanced rectal cancer (LARC). Results of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2, *J Clin Oncol*, 2009, 27,18s.

EKLER

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR DEĞERLENDİRME KOMİSYONU
TEZ BAŞVURU DEĞERLENDİRME FORMU

Başvuru Numarası: 143/2011

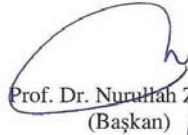
Araştırma Protokolü Adı: Rektum kanserinde preoperatif kemoradyoterapinin anal sfinkter korunmasına ve sağkalıma etkisi

Tez danışmanı: Uzm. Dr. Rahşan Habiboğlu

Tez sahibi: Dr. Eda Taş

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	BELGE ADI	VAR	YOK
	Klinik şef onaylı ön yazı	☒	☐
	Bilimsel Araştırma Başvuru Formu	☒	☐
	Araştırma protokolü	☒	☐
	İlgili diğer klinikler için birimler onayı	NA	☐
	Hasta ve kontrol grubu için bilgilendirilmiş gönüllü olur formu	NA	☐
	İKU Kılavuzunun okunduğuna dair imzalanmış belge	☒	☐
	Tez çalışması veya tez dışı klinik araştırma bütçe formu	☒	☐
	Hasta Takip Formu	☒	☐
	Yan Etki İzlem Formu	☒	☐
	Helsinki Deklarasyonu'nun imzalanmış kopyası	☒	☐
	Sorumlu araştırmacı ile yardımcı araştırmacıların özgeçmişleri	☒	☐

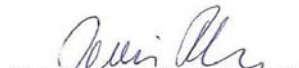
KARAR BİLGİLERİ	Tarih: 06/04/2011	Karar No: 2011-143
	Hastanemiz Radyasyon Onkolojisi Kliniği asistanı Dr. Eda Taş'ın sorumluluğunda yapılması planlanan, yukarıda başvuru bilgileri verilen 143/2011 no'lu araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler incelenmiştir. Araştırmanın bilimsel ve etik açıdan uygulanabilir olduğuna oy birliğiyle karar verilmiştir.	


Prof. Dr. Nurullah ZENGİN
(Başkan)


Prof. Dr. Adil ERYILMAZ
(Başkan yrd.)


Doç. Dr. Sinan AYDOĞDU
(Üye)


Doç. Dr. Adem ÖZKARA
(Üye)


Doç. Dr. Ahmet Deniz BELEN
(Üye)


Doç. Dr. Sezer KULAÇOĞLU
(Üye)

