



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**REKTUM ADENOKANSER HASTALARINDA NEOADJUVAN
KEMORADYOTERAPİ TEDAVİ ETKİNLİĞİ VE SONUÇLARININ
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hilal KAĞIZMANLI

Bursa-2019



**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**REKTUM ADENOKANSER HASTALARINDA NEOADJUVAN
KEMORADYOTERAPİ TEDAVİ ETKİNLİĞİ VE SONUÇLARININ
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hilal KAĞIZMANLI

Danışman : Doç. Dr. Erdem ÇUBUKÇU

Bursa-2019

İÇİNDEKİLER

Kısaltmalar:.....	ii
Özet.....	iii
İngilizce Özet.....	v
Giriş ve Amaç.....	1
Genel Bilgiler.....	2
Materyal Ve Metod.....	20
Bulgular.....	22
Tartışma Ve Sonuç.....	32
Kaynakça.....	36
Teşekkür	40
Özgeçmiş.....	41

KISALTMALAR

AAM : Anestezi altında muayene

AJCC : Amerikan Kanser Komitesi Birliği

APR : Abdominoperineal rezeksiyon

AR : Anterior rezeksiyon

BMI : Vücut kitle indeksi

BT : Bilgisayarlı tomografi

CCR : Klinik Tam Yanıt

CEA : Karsiyoembriojenik antijen

CIN : Kromozomal instabilite

CRM : Çevresel rezeksiyon sınırı

DFS : Hastalıksız sağ kalım

dMMR : Kusurlu mismatch tamiri

DRM : Dijital rektal muayene

ERUS : Endorektal ultrason

FAP : Familyal adenomatozis polipozis

HNPCC : Lynch Sendromu

KT : Kemoterapi

LAR : Low anterior rezeksiyon

LVI : Lenfovasküler invazyon

MDT : Multidisipliner takım

MR : Manyetik rezonans

OS : Sağ kalım

PCR : Patolojik tam yanıt

PET : Pozitron emisyon tomografi

PET-BT : Pozitron emisyon tomografi-bilgisayarlı tomografi

RT : Radyoterapi

SEER : Sürveyans, Epidemiyoloji ve Sonuç Sonuçları Raporlama Kurumu

TME : Total mezorektal eksizyon

TNM : Tümör, lenf nodu, metastaz

TCGA : Kanser Genom Atlas Ağı

UICC : Uluslararası Kanser Kontrol Birliği

ÖZET

Kolorektal kanser tüm dünyada en sık üçüncü, kansere bağlı mortalite açısından en sık ikinci sırada yer alır. Rektum kanserlerine bağlı mortalite yılda 4-10/100.000 civarındadır. Özellikle lokal ileri rektum kanserleri lokal agresif tabiatı, progresyon paterni ve kemoradyoterapiye yanıt eğilimi nedeniyle medikal onkoloji takip protokollerinde ayrı bir yere sahiptir. Çalışmalarda preoperatif kemoradyoterapi (KRT) ve sonrasında cerrahi rezeksiyon ile hastalarda lokal nüks oranlarında gerileme sağlandığı gösterilmiştir. Bu bilgiler ışığında lokal ileri rektum kanserli hastalarda tümör evresini düşürmek ve lokal nüksü azaltmak için preoperatif neoadjuvan tedavi günümüzde standart bir tedavi yöntemi haline gelmiştir.

Retrospektif olarak yapılan bu çalışmanın amacı merkezimize başvuran rektum kanseri tanısı almış ve neoadjuvan tedavi verilmiş olan hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve radyolojik özellikleri açısından incelemek ve hastaların neoadjuvan kemoradyoterapi altında genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım sürelerini güncel literatür bilgileri ile karşılaştırmaktır.

Çalışmamızda hastalar yaş, cinsiyet, klinik evreleme, patolojik evreleme, karsinoemriyojenik antijen seviyeleri, tedavi protokolleri ve süreleri, sağkalım süresi ve progresyona kadar geçen süre açısından değerlendirildi.

Değerlendirilen 104 hastanın 25'inde patolojik tam yanıt izlenirken, 26 hasta Evre IA, 29 hasta Evre IIA, 6 hasta Evre IIIA ve 17 hasta Evre IIIB saptandı. Tam yanıt ve Evre IA hasta grubu ile diğer gruplar arasında hastalıksız sağkalım açısından anlamlı fark bulundu ($p:0,034$). Ortalama takip süresi 48,5 ay olarak bulunan çalışmada 104 hasta içinde 24 hastada nüks saptanırken toplamda 18 hasta eksitus oldu. 3 yıllık genel sağkalım %91,3, 5 yıllık genel sağkalım % 81 izlendi. Hastalıksız sağkalım süreleri ise 3 yıllık takipte %77,8 ve 5 yıllık takipte %74,1 bulundu. Sağkalım sürelerine etki eden faktörler değerlendirildi. Klinik evreleme, cT, cN grupları ile sağkalım ve hastalıksız sağkalım arasında ilişki saptanmaz iken patolojik evremelenin hastalıksız sağkalım üzerinde etkili olduğu görüldü.

Sonuç olarak uzak metastazı bulunmayan rektum kanseri hastalarında neoadjuvan kemoradyoterapi verilmesinin hastalıksız sağkalım açısından faydalı olduğu bilgisi doğrulandı.

Anahtar kelimeler: rektum kanseri, neoadjuvant tedavi, lokal ileri kanser.

SUMMARY

RETROSPECTIVE EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS AND RESULTS OF NEOADJUVANT CHEMORADIOTHERAPY IN RECTUM ADENOCARCINOMA PATIENTS

Colorectal cancer is the third most common cancer worldwide and the second most common cancer-related mortality. Mortality due to rectal cancer is around 4-10/100.000 per year. Especially locally advanced rectal cancers have a special place in medical oncology follow-up protocols due to their local aggressive nature, progression pattern and tendency to respond to chemoradiotherapy. Studies have shown that local recurrence rates are reduced by preoperative chemoradiotherapy (CRT) and subsequent surgical resection.

In light of this information, preoperative neoadjuvant therapy has become a standard treatment modality in patients with locally advanced rectal cancer to reduce tumor stage and reduce local recurrence.

The aim of this retrospective study was to investigate the demographic, clinical, laboratory and radiological characteristics of patients with rectal cancer admitted to our center and to compare the overall survival and disease-free survival with neoadjuvant chemoradiotherapy to current literature.

In our study, patients were evaluated in terms of age, sex, clinical staging, pathologic staging, carcinoembryonic antigen levels, treatment protocols and durations, survival time and time to progression

Of the 104 patients, 25 had complete pathologic response, 26 had stage IA, 29 had stage IIA, 6 had stage IIIA, and 17 had stage IIIB. There was a significant difference in disease-free survival between full-response and stage IA patients and other groups (p: 0.034).

The mean follow-up period was 48.5 months. Of the 104 patients, 24 patients had recurrence and 18 patients died. 3-year overall survival was

91.3%, 5-year overall survival was 81%. Disease-free survival was 77.8% at 3-year follow-up and 74.1% at 5-year follow-up. Factors affecting survival time were evaluated. No correlation was found between clinical staging, cT, cN groups and survival and disease-free survival, whereas pathological staging was effective on disease-free survival.

In conclusion, it was confirmed that neoadjuvant chemoradiotherapy is beneficial for disease-free survival in rectal cancer patients without distant metastasis.

Keywords: rectal cancer, neoadjuvant treatment, locally advanced cancer.

GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanserler tüm dünyada en sık üçüncü, kansere bağlı ölüm açısından en sık ikinci sırada yer almaktadır. Amerika verileri her yıl yaklaşık 44.180 yeni tanı rektum kanseri bildirmektedir (1). Avrupa Birliği verilerine göre rektal kanser insidansı yılda 15-25/100.000 vaka olarak bildirilmiştir (2). Bunların büyük çoğunluğu adenokarsinomlardır. Rektum kanserlerine bağlı mortalite ise yılda 4-10/100.000 civarındadır (1).

Kolorektal kanserler her ne kadar epidemiyolojik ve histopatolojik olarak birlikte anılsalar da, çalışmalar rektal kanserlerin etyoloji ve risk faktörleri açısından kolon malignitelerinden ayrıldığını göstermektedir (3). Özellikle lokal ileri rektum kanserleri lokal agresif tabiatı, progresyon paterni ve kemoradyoterapiye yanıt eğilimi nedeniyle medikal onkoloji takip protokollerinde ayrı bir yere sahiptir.

1980'li yıllara kadar lokal ileri rektal kanserlerde standart tedavi protokolü sonrası lokal nüks oranları %50, 5 yıllık sağkalımları ise %30'lar civarındaydı. Yüksek nüks oranları ve sağkalım sürelerinin kısa olması alternatif tedavi modaliteleri geliştirilmesine neden olmuştur. Preoperatif kemoradyoterapi (KRT) ve sonrasında cerrahi rezeksiyon ile hastalarda lokal nüks oranlarında %16,5'tan %8,2'lere varan gerileme sağlandığı gösterilmiştir (4). Bu bilgiler ışığında lokal ileri rektum kanserli hastalarda tümör evresini düşürmek ve lokal nüksü azaltmak için preoperatif neoadjuvan tedavi günümüzde standart bir tedavi yöntemi haline gelmiştir(5).

Bu çalışmada merkezimize başvuran hastaların rektum kanseri tanısı almış ve neoadjuvan tedavi verilmiş olan hastaların tedavi öncesi ve sonrası takipleri ile tedavi yanıtlarının retrospektif değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

1. REKTUM ANATOMİSİ

Rektum, anal kanal ile birlikte sindirim sisteminin terminal kısmını oluşturur. Anal kanal ile sigmoid kolon arasındaki bağlantıyı sağlayan rektumun yaklaşık uzunluğu 12-15 cm'dir (6). Kolondan farklı olarak haustrası bulunmamaktadır, tenia coli veya appendices epiploica içermez (6). Kesin sınırları anatomistler ile cerrahlar arasında farklılık göstermekle birlikte, genellikle anal vergeden itibaren 0-7 cm arası alt rektum, 7-12 cm arası orta rektum ve 12 cm'nin üzeri üst rektum olarak kabul edilir (6). Rektum çoğunlukla ekstrapitoneal bir organdır. Üst 1/3 kısmı ön ve yan yüzeylerinde peritonla örtülüdür. Orta 1/3 bölümünün sadece ön yüzü periton tarafından çevrili iken alt 1/3 bölümü ise peritonsuzdur. Anterior peritoneal boşluğa Douglas poşu veya rektouterin boşluk da denir. Burası viseral tümörlerden kaynaklanan drop metastaz yeridir ve buradaki kitleler dijital rektal muayene (DRM) ile saptanabilirler (7).

Rektumun kanlanması inferior mezenterik arterin (İMA) ilk dalı olan sol kolik arter ve sigmoid arterden; venöz dolaşımı ise portal ve sistemik dolaşım ile sağlanır. Süperior rektal ven (portal) ile middle ve inferior rektal venler (sistemik) arasında anastomozlar bulunmaktadır. Bu bağlantılar portosistemik şant örneklerinden birisidir (8).

Rektum ile anal kanalın lenfatik drenajı iki ekstramural pleksusdan oluşmaktadır. Üst pleksus İMA boyunca aortik ganglionlara drene olur iken orta ve inferior rektal arteri takip eden lenf ganglionları ise hipogastrik ganglionlara ve internal iliak lenf ganglionlarına drene olur (9).

2. REKTUM KANSERİ

2.1. İnsidans ve Epidemiyoloji

Kolorektal kanserler tüm dünya üzerine kansere bağlı morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerindedir. Amerika da her yıl yaklaşık 44.180 rektum kanseri teşhisi konulmaktadır (1). Bunların büyük bir kısmı adenokarsinomlardır. 2014 yılında açıklanan rakamlara göre Amerika'da en sık dördüncü ve kansere bağlı ölümlerde ise ikinci sırayı almıştır (10). Kolorektal kansere bağlı mortalite 1990 yılından bu yana yaklaşık yılda %1.7-1.9 arasında azalmaktadır (2). Ocak 2019 verilerine göre rektum kanserlerinde genel 5 yıllık sağkalım oranı %67 iken lokalize evrede saptanan vakalarda sağkalım oranları %89'a kadar çıkmaktadır. Çevre dokulara ya da lokal lenf nodlarına invazyon (nodal tutulum) izlenmesi halinde 5 yıllık sağkalım %70'e düşerken uzak metastaz varlığında ise %15 civarında izlenmektedir (1). Kolorektal kanser mortalite oranlarında izlenen gerileme eğrisinin yeni görüntüleme yöntemleri ile daha erken evrede tanı konması ve daha iyi tedavi yöntemleri sayesinde olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte Amerika Birleşik Devletleri Sürveyans, Epidemiyoloji ve Sonuç Sonuçları Raporlama (SEER) verileri 50 yaş üzerinde kolorektal kanser insidansında azalma olmasına rağmen 50 yaş altı popülasyonda vakalarda artış bildirmektedir. Yine de 50 yaş altı rektum kanseri insidansı 50 yaş üzeri insidansına göre anlamlı derecede düşük seyretmektedir (1,11). Çalışmalar 20 ile 30 yaş arası nüfustaki kolorektal kanser insidans oranlarının 2030 yılı itibarı ile %90.0 ila %124.2 oranında artacağını tahmin etmektedir (12).

Rektum kanserinde ortalama tanı yaşı 70 olarak bildirilmiştir. Çoğu vaka sporadik olmakla birlikte bazı genetik ve ailesel risk faktörleri tanımlanmıştır (13). Risk faktörleri arasında yüksek vücut kitle indeksi (VKİ) veya abdominal yağlanma, tip 2 diyabet, ülseratif kolit, crohn hastalığı sayılmaktadır. Ayrıca bazı faktörlerin de koruyucu etkileri olduğu saptanmıştır. Sarımsak, süt, kalsiyum ve yüksek lifli diyet rektal kanser gelişimine karşı koruyucu kabul edilirken aşırı kırmızı veya işlenmiş et tüketimi, tütün ve orta/ağır alkol tüketimi ile de risk artmaktadır. Sağlıklı yaşam tarzı ve egzersiz rektal kanser gelişimini azaltabilir (14). Düzenli non-steroid antiinflamatuar ilaç kullanımının kolorektal kanser insidansında azalma ile ilişkili olması ve vitamin D'nin antitümör

immünite aracılığıyla protektif etkisi olmasına karşın farmakolojik birincil korunma yöntemi olarak kullanımları önerilmemektedir (2).

Rektal kanser hastalarında yaklaşık %25 vakada ailevi hastalık öyküsü saptanmıştır. Kanser Genom Atlas Ağı (TCGA) analizleri, kolorektal kanserlerde sık rastlanan genomik profillerin incelendiği çalışmalarda rektum kanseri subtiplerinin farklı genetik ve epigenetik değişikliklerle (DNA metilasyonu) karakterize olduğu ve bu yönden kolon kanserinden ayrıldığını göstermektedir (15, 16). Çalışmalarda çoğunluklu olarak kromozomal instabilite (CIN) yolağı ve kusurlu mismatch tamiri (dMMR) sorumlu tutulmuştur (2).

Hereditör komponent daha çok kolon kanseri vakalarında ön plana çıkmakla birlikte rektum kanserinde en sık predispozan olarak rastlanan hereditör bozukluklar Lynch Sendromu (HNPCC) ve Familial Adenomatöz Polipozis'tir (FAP) (2). Bu hasta grubu ve aile bireylerinin takibi ve potansiyel müdahalelerinde genetik danışmanlık kritik rol oynar (17).

2.2. Tanı

Rektum kanseri vakaları multidisipliner bir grup gözetiminde takip edilmelidir. Bu grupta radyolog, genel cerrah, medikal onkolog, radyasyon onkoloğu ve patoloğ iletişim halinde olmalı, tedavi planı ve multidisipliner olarak yapılmalıdır (18).

Vakalar çoğunlukla alt gastrointestinal sistem kanaması ile başvurmaktadır (19). Başvuru sırasında dijital rektal muayenede ele gelen kitle saptanabilir. Kanama sonrasında yapılan kolonoskopi ile lezyon tespit edilebilirken bazı hastalar rutin kontrollerde veya diğer şikâyetler nedeniyle yapılan kolonoskopik incelemeler sırasında da saptanabilir. Rektum kanserlerinin tanısında ve evrelemesinde kullanılan metotlar Tablo 1'de sıralanmıştır.

Tümöre bağlı semptomlar hematokezya/melena (%71), açıklanamayan demir eksikliği anemisi (%9,6), bağırsak alışkanlıklarında değişiklik (%74), rektal ele gelen kitle (%12), karın ağrısı (%3,8) olarak sıralanabilir (20). Obstrüktif semptomlar bağırsak duvarını çevreleyen tümörlerde daha sık görülmektedir. Daha nadir olarak metastatik hastalığa bağlı fistül, perfore

lezyona sekonder abse formasyonu, nedeni bilinmeyen ateş vb. şekillerde prezentasyonlar da bildirilmiştir.

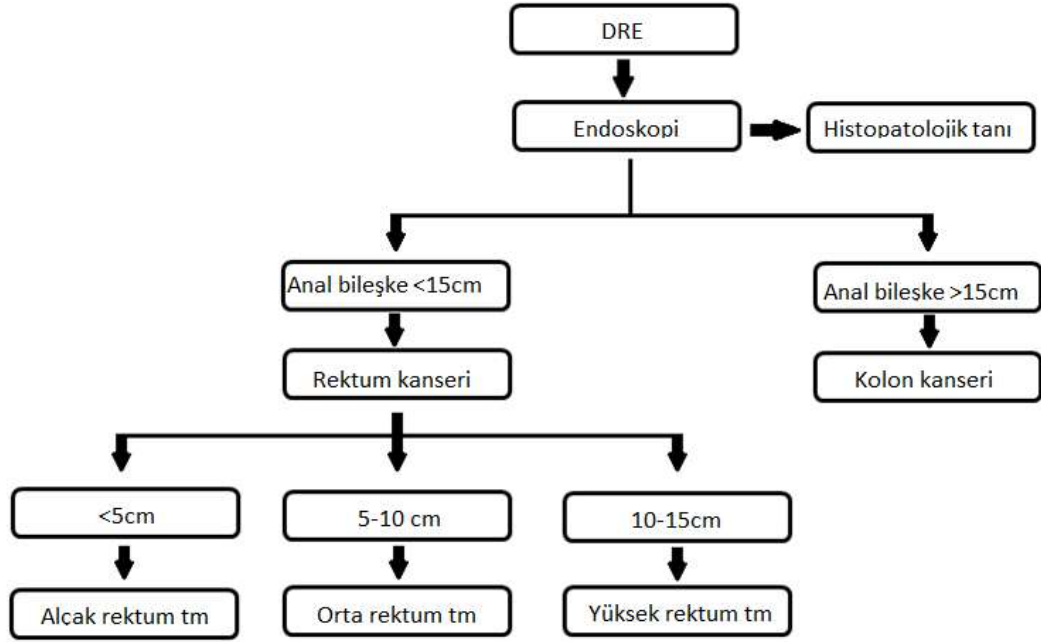
Tablo-1: Rektum kanserinde tanısal tetkikler

Parametre	Metod
Tüm hastalar için değerlendirme	MDT değerlendirmesi
Lokalizasyon (anal marjinden olan uzaklık)	Dijital rektal muayene/palpasyon, Rijit sigmoidoskopi, baryumlu BT-kolonoskopi
Morfolojik tanımlama	Biyopsi
cT evreleme	ERUS, MR
cN evreleme	MR, (BT, ERUS)
cM evreleme	Abdomen BT, MR ya da USG, Toraks BT, *Yaygın EMVİ mevcut ise PET-BT
Sfinkter infiltrasyonu	MR (ERUS, palpasyon, AAM)

AAM:anestezi altında muayene, BT:bilgisayarlı tomografi, DRM:dijital rektal muayene, EMVI:ekstramural vasküler invazyon, ERUS:endorektal ultrason, MDT:multidisipliner takım; MR:manyetik rezonans, PET:pozitron emisyon tomografi, US:ultrason (ESMO 2017)

Lezyonun saptandığı lokalizasyona göre anal marjinden 15 cm içerisindeki tümörlere rektal, daha proksimaldekiler ise kolonik tümörler olarak adlandırılır. Rektal kanserler ise alçak yerleşimli (5 cm'ye kadar), orta yerleşimli (5-10 cm arası) veya yüksek yerleşimli (10-15 cm arası) olarak sınıflandırılır (2).

Endoskopik inceleme sırasında lezyon çoğunlukla mukozadan kaynaklı ve lüminal çıkıntı yapan endolüminal kitleler olarak izlenir. Kitleler çoğunlukla polipoid görünümündedir. Eşlik eden kanama, periferik nekrotik doku veya ülser lezyonlar görülebilir. Neoplastik lezyonlar nadiren non-polipoid görünümündedir (21). Bu tür lezyonların kolonoskopik olarak saptanması polipoid lezyonlara göre daha zor olmakla birlikte çalışmalar kolonoskopinin baryumlu görüntülemelere göre üstün olduğunu göstermektedir (21).



Şekil-1: Rektal kanser lokalizayona göre sınıflandırılması

**ESMO 2017 kılavuzundan alınıp uyarlanmıştır. *DRE:dijital rektal muayene *Tm:tümör*

Kolonoskopi esnasında lezyon saptanması halinde mutlaka biyopsi alınmalıdır. Bir polipte malignite düşündüren endoskopik kriterler ülserasyon, fragilite, adhezyon ve doku bütünlüğü olarak sıralanabilir. Kolorektal polipler kanser için öncül lezyon kabul edilirler. Bu nedenle saptanmaları halinde işlem esnasında çıkarılmalıdır. Polipektominin 2 temel amacı bulunmaktadır. İlk amaç lezyonun tamamen çıkarılması iken ikincil amaç histolojik inceleme amaçlı materyal edinilmesidir. Bu histolojik evreleme ileride değineceğimiz tedavi öncesi evreleme için oldukça önemlidir.

Tanı amaçlı kullanılan bir diğer yöntem fleksible sigmoidoskopidir. Ancak son 50 yıl içerisinde hem Amerika hem de Avrupa verilerine göre rektum kanserine eşlik eden sağ kolon tümörlerinde artış nedeniyle sigmoidoskopiye tercih eden merkez sayısı oldukça azalmış, total kolon değerlendirilmesi ön plana çıkmıştır (22).

Vakaların %11-12'sinde tanısal kolonoskopi çeşitli sebeplerle tamamlanamamaktadır. Bunlar arasında kolonoskop ile tümöre ulaşılamaması, parsiyel ya da total obstrüksiyon, tortuöze kolon, hastanın tolere edememesi gibi durumlar sayılabilir. Herhangi bir sebeple preoperatif dönemde komplet kolonoskopi yapılamadı ise, postoperatif ilk 6 ay içerisinde yapılması önerilir (23).

BT kolonografi ise endoluminal perspektif sağlayan göreceli olarak yeni bir tetkiktir. Konvansiyonel, spiral ya da helikal BT görüntülerini kullanarak kesintisiz veri akışı sağlayabilen bu yöntem gelişmiş işletim sistemleri sayesinde daha kapsamlı bir inceleme olanağı sunar. Ancak inflamatuar bağırsak hastalığı ve ailesel polipozis öyküsü bulunanlarda kullanımı önerilmemektedir. Bu yeni yöntemin obtruksiyon, bağırsak temizliğinin yapılamayacağı durumlar ve benzeri sebeplerle kolonoskopi işleminin yapılamadığı vakalarda kullanımı ile ilgili araştırmalar devam etmektedir (24).

SIGGAR çalışmasında BT-kolonoskopi ile kolonoskopi tanısal performansları doğrudan karşılaştırılmıştır (25). Kolorektal kanser semptomları gösteren 1610 hastanın randomize olarak kolonoskopi ve BT-kolonoskopi ile tetkik edildiği çalışmada primer sonlanım noktası kolorektal kanser ya da >10mm boyutlarda polip saptanması olarak belirlenmiş. Hastalık saptanma oranları her iki tetkik ile %11 olarak bulunmuş. BT-kolonoskopi grubunda (539 kişi) 29 hastaya karşılık 1 kişi yalancı negatif, kolonoskopi grubunda (1071 kişi) 55 hasta saptanmasına karşın yalancı negatiflik izlenmemiş (25). BT-kolonoskopi benzer sonuçlar verse de histopatolojik örnek sağlaması ve lezyonun komplet eksizyonuna olanak sağlaması nedeniyle kolonoskopik inceleme tanıda altın standart kabul edilmektedir.

Laboratuar incelemelerinde çeşitli bulgular olabileceği bilirse de kolorektal kanser tanısına spesifik tanısal test bulunmamaktadır. Tetkiklerde demir eksikliği anemisi ve karaciğer metastazı olması halinde karaciğer fonksiyon testlerinde (KCFT) bozulma görülebilir ancak sensitivite ve spesifiteleri düşüktür. Karsinoembriyjenik antijen (CEA) başta olmak üzere çeşitli tümör markırlarının kolorektal kanser ile ilişkisi gösterilmiştir. Ancak

düşük sensitivite ve diğer hastalıklar ile overlap sendromu yapmaları nedeniyle hiçbiri tanısal olarak kullanılmamaktadır (26).

2.3. Evreleme ve Risk Değerlendirmesi

Tüm kanser türlerinde olduğu gibi rektum kanserinde de tanı konduktan sonra tedavi planı çizilebilmesi için öncelikle hastalık evresi belirlenmelidir. İlk değerlendirme hastanın klinik evrelemesi için preoperatif bilgi sağlarken klinik evreleme ise primer tedavinin (küratif/palyatif cerrahi veya preoperatif kemoradyoterapi) belirlenmesinde temel unsurdur.

Kolorektal kanserlerde Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC) tarafından tanımlanan ve tümör, nodal yayılım ve metataz durumunu içeren TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır ²⁷. Güncel kullanılan TNM evreleme kriterleri 2017 de güncellenmiştir (Güncel evreleme Tablo-2'de görülmektedir). 2010 yılından bu zamana kadar kullanılan 7. baskı verilerinde bazı değişikliklere ek olarak güncel evreleme sisteminde kriter olarak kabul edilmemekle birlikte tedavi planında göz önünde bulundurulması önerilen ek maddeler belirlenmiştir. Bunlar arasında CEA seviyesi, tümör regresyon skoru, lenfovasküler ve perinöral invazyon varlığı, mikrosatellar instabilite, mutasyonların varlığı (KRAS, BRAF, NRAS mutasyonları) sayılabilir.

cTNM klinik evreleme olarak tanımlanıp genellikle preoperatif dönemde klinisyenlerce kullanılırken pTNM ise patolojik evreleme olup nihai rezeke örnek incelendikten sonra belirlenmektedir.

Lokal değerlendirmede görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. BT'nin reyonel yayılımı daha iyi göstermekle birlikte lokal rezektabiliteyi gösterme açısından yetersiz kaldığı vakalar bildirilmiştir (28). Uzak metastaz saptama oranları %75-87 arasında bildirilirken nodal yayılım saptama oranları %45-73 arasındadır (29-35).

Endorektal ultrasonografi (ERUS) özellikle erken evre tümörlerde kitlenin görüntülenmesinde kullanılan alternatif yöntemlerden birisidir. ERUS ile saptanan lezyonların mukozal/submukozaya dışına invazyonu incelenerek transanal endoskopik mikrocerrahi uygulanması açısından aday vakalar saptanabilir (36, 37). Ancak çevresel yapılar ve bulky kitlenin lokalizasyonu itibarıyla posterior ve posterolateral tümörlerde kullanımı sınırlıdır.

İnce kesit manyetik rezonans (MR) primer tümör uzanımı, çevresel yapılarla ilişkisi ve invazyon durumunu görüntülemeye kullanılabilir (38, 39) . Çalışmalarda lenf nodu büyüklüğünün 10 mm'den büyük olmasının tek başına nod pozitif kabul edilebilmesi için yeterli bir kriter olmadığı gösterilmiştir. Lenf nodu sınırları, nod dansitesi ve morfolojik özelliklerini de incelemede değerlendirilmesi önerilmektedir ³⁶. MR ile ERUS'a göre daha geniş alanların görüntülenebilmesi, yapan kişinin tecrübesine daha az bağlı olması, bölgedeki lenf nodlarının boyut haricinde karakteristik olarak da değerlendirebilme imkanı sunması açısından daha avantajlı kabul edilmektedir (37). Ancak pacemaker vb MR kontraendikasyonu bulunan hastalarda ERUS kullanımı önerilmektedir.

Pozitron Emisyon Tomografinin (PET) bölgesel tutulum açısından yukarıda bahsedilen yöntemlere ek bir bilgi sağladığına dair kanıt bulunmamaktadır. Pelvis dışındaki hastalık hakkında ek bilgi sağlayabilir ve RT hedef tarifine yardımcı olabilir. Bununla birlikte hastalarda rutin PET kullanımı için yeterli veri bulunmamaktadır (38,39).

Toraks görüntülemesinin rektum kanserlerinde rutin olarak yapılmasına ilişkin veriler kılavuzlar arasında tartışmalıdır. Her ne kadar batın içi metastaz daha yüksek oranlarda görülse de portokaval şant sistemleri nedeniyle akciğer ve mediastinal yapılar da metastaz riski taşımaktadır (40). Rutin tarama yapılmasındaki temel handikap olarak toraks BT görüntülemelerinde %10-30 arasında saptanabilen nonspesifik lezyonların varlığı gösterilmektedir. Bu lezyonlar tüm popülasyondaki görüntülemelerde inkar edilemeyecek düzeyde saptanmakla birlikte rektum kanseri vakalarında saptanan tüm akciğer lezyonlarının yalnızca %7-20 arasında metastaz temsil ettiği saptanmıştır (41).

Kemik taraması ve kranial görüntüleme ise sadece semptomatik hastalarda önerilmektedir (42).

Tablo-2: Rektum kanserleri için AJCC TNM evrelemesi (24)

TNM EVRELEMESİ

T - Primer Tümör

Tx	Primer tümör tespit edilemiyor
T0	Primer tümöre ait kanıt yok
Tis	Karsinoma in situ: lamina propria ^a invazyonu
T1	Tümör submukozaya invaze
T2	Tümör muskularis propriaya invaze
T3	Tümör subserozaya veya non peritonize perikolik veya perirektal dokuya invaze
T4	Tümörün başka organ veya yapıların direkt invazyonu ^{b,c,d} ve/veya viseral peritona perforasyonu
T4a	Tümörün viseral peritona perforasyonu
T4b	Tümörün başka organ veya yapıların direkt invazyonu

N – Rejyonel Lenf Nodları

Nx	Rejyonel lenf nodu tespit edilemiyor
N0	Lenf nodu metastazı yok
N1	1-3 adet rejyonel lenf nodu metastazı
N1a	1 adet rejyonel lenf nodu metastazı
N1b	2-3 adet rejyonel lenf nodu metastazı
N1c	Tümör depozitleri ^e , rejyonel lenf nodu metastazı olmaksızın subserozada veya non-peritonize perikolik, perirektal yumuşak dokuda
N2	4 veya daha fazla rejyonel lenf nodu metastazı
N2a	4-6 adet rejyonel lenf nodu metastazı
N2b	7 veya daha fazla lenf nodu metastazı

M – Uzak Metastaz

M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Bir organa sınırlı metastaz (periton metastazı olmaksızın; karaciğer, akciğer, over, rejyonel olmayan lenf nodu metastazı)
M1b	Birden fazla organ metastazı
M1c	Başka bir organ tutulumu olup ya da olmadan periton metastazı

^a Tis kanser hücrelerinin mukozal lamina propria (intramukozal) ile sınırlandırılmasını ve muskularis mukoza içerisinden submukozaya hiçbir uzantı olmamasını içerir.

^b *Viseral periton içerisinde yüzeyi dahil edecek şekilde invazyon.*

^c *T4b direkt invazyonu, diğer organ veya kolorektal segmentleri seroza yoluyla tutması ve bunun mikroskopik inceleme ile tasdik edilmesi veya retroperitoneal veya subperitoneal lokalizasyondaki tümörlerin muskularis propriadan uzantıyla diğer organ veya yapıları invaze etmesini içerir.*

^d *Makroskopik olarak diğer organ veya yapılara yapışık tümör cT4b olarak sınıflandırılır. Ancak, adezyonda mikroskopik olarak tümör yoksa duvar invazyonunun anatomik derinliğine göre sınıflama, pT1-3 olmalıdır.*

^e *Tümör depozitleri, primer karsinomun perikolorektal adipoz dokusunun lenf drenaj alanında primer tümörden bağımsız ve rezidüel lenf noduna veya saptanabilir vasküler, nöral yapılara ait histolojik kanıt olmadan, gizli makroskopik veya mikroskopik kanser nodüllerini tarifler.*

Eğer bir damar duvarı H&E, elastik veya diğer boyamalarda saptanırsa, venöz invazyon (V1/2) veya lenfatik invazyon (L1) olarak sınıflandırılır. Benzer şekilde nöral yapılar belirlenirse lezyon, perinöral invazyon (PNI) olarak sınıflandırılır. Tümör depozitlerinin varlığı primer tümör T kategorisini değiştirmez ancak patolojik incelemede diğer reyonel lenf nodları negatif ise lenf nodu durumunu (N) pN1c olarak değiştirir.

H&E, hematoksilen ve eozin; UICC, Uluslararası Kanser Kontrol Birliği; TNM,

Tablo 3. Kolon ve rektum kanserleri için evre gruplaması (24)

T skoru	N skoru	M skoru	Evre
Tis	N0	M0	0
T1, T2	N0	M0	I
T3	N0	M0	IIA
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T1-T2	N1/N1c	M0	IIIA
T1	N2a	M0	IIIA
T3-T4a	N1/N1c	M0	IIIB
T2-T3	N2a	M0	IIIB
T1-T2	N2b	M0	IIIB
T4a	N2a	M0	IIIC
T3-T4a	N2b	M0	IIIC
T4b	N1-N2	M0	IIIC
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a	IVA
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b	IVB

**T ve N kategorilerine karşılık gelen pT ve pN kategorileri. Reyonel lenfadenektomi histolojik incelemesi sıklıkla 12 veya daha çok lenf nodu içermektedir. Lenf nodları negatif ise, sayı yeterli lenf nodu sayısını karşılamaz ise, pN0 olarak sınıflandırılırlar.*

T1 tümörler submukoza ile sınırlıdır. T2 tümörler muskularis propriayı invaze ederken T3 tümörler muskularis propriayı aşarlar. T4a tümörler direkt olarak viseral periton yüzeyini penetre ederler ve T4b tümörler direkt olarak diğer organ veya yapılara yapışıktır (41). Klinik T (cT) evrelemesi yapılır iken yüksek çözünürlüklü MR ile lezyonun muskularis propria içerisindeki derinliği ölçülerek T3 alt gruplandırması yapılabilir.

Bölgesel lenf nodu klasifikasyonuna göre N1a (1 pozitif lenf nodu), N1b (2-3 pozitif lenf nodu), N2a (4-6 pozitif lenf nodu) ve N2b (7 veya daha çok lenf nodu) olarak sınıflandırılmıştır. Mezenterde, subserozada veya non-peritonize perikolik/perirektal dokularda bölgesel lenf nodu metastazı olmaksızın tümör depozitlerinin (satellit tümör nodülleri) bulunması N1c olarak sınıflandırılmaktadır (41).

T ve N grubundan bağımsız olarak sadece tek bir solid organ veya bölgede metastatik lezyon (rejyonel lenf nodu haricindeki lenf nodu metastazlarını da içerir) saptanmış ise M1a olarak sınıflandırılır. Multiple uzak bölge veya solid organ tutulumu M1b olarak kabul edilirken AJCC kanser evreleme kılavuzu (8.baskı), peritoneal karsinomatosisi tarifleyen M1c kategorisini de içermektedir (41). Peritoneal karsinomatöz izlenen hastalarda, diğer gruplara kıyasla daha erken progresyon ve daha kısa toplam sağ kalım (OS) sürelerine saptanmıştır (42).

2.4. Tedavi

Tedavi planı hastanın klinik evrelemesine göre yapılmaktadır. Her ne kadar cerrahi tedavi rektal kanserde temel tedaviyi oluştursa da kemoterapi eş zamanlı radyoterapi rejimleri küratif tedavinin bir diğer önemli komponenti haline gelmiştir. Kolon kanserinin aksine rektum kanserlerinde nüks riskini belirleyen temel faktör lokal yayılımdır.

T1N0M0 tümörler gibi submukozayı invaze etmeyen tümörlerde polipektomi yeterli tedaviyi sağlar. Patolojik verifikasyonun sağlanması açısından en-blok polipektomi yapılması optimal kabul edilir.

Polipektominin yeterli kabul edildiği vakalar:

- Submukozaya sınırlı, T1 lezyonlar
- Bölgesel lenf nodu ya da metastaz kehine radyolojik bulgu bulunmaması

- <3cm çaplı lezyonlar
- İyi differansiye lezyonlar, lenfovasküler ve/veya perinöral invazyon olmaması
- >3mm temiz cerrahi sınır bulunması
- Mobil lezyon
- Lezyonun bağırsak lümeninin <%30 alanını içermesi
- Post-operatif dönem kontrollerine düzenli uyum sağlayabilecek hastalar

Yukarıda sayılan kriterleri sağlayamayan vakaların cerrahiye yönlendirilmesi önerilmektedir.

1990 yılında bu yana Evre II ve Evre III hastalıkta cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi içeren tedavi protokolleri standart tedavi kabul edilmektedir (43). Histolojik çalışmalarda preoperatif KRT'nin sfinkter koruyucu cerrahi şansının arttığı ve lokal rekürrensi azalttığını göstermektedir (44-46).

Mevcut kılavuzlar sıralanan hastalarda neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası cerrahi işlem yapılmasını önermektedir:

- Klinik olarak T3-T4 vakalar
- Tanı anında nod pozitif vakalar
- Tümör regresyonu olması halinde APR yerine sfinkter koruyucu operasyon şansı olan distal tümörler (T2N0 vakalar da dahil),
- Preoperatif evrelemede mezorektal fasya invazyonu düşünülen vakalar

Neoadjuvan KRT adjuvan rejimlere göre daha yüksek sfinkter koruyucu operasyon oranları, daha düşük anastomoz stenozu ve daha iyi lokal kontrol sağlarken uzun dönem sağkalım oranları benzerdir (47).

Neoadjuvan tedavi rejimleri kısa dönem tekli radyoterapi, uzun süreli radyoterapi, kemoterapi eşzamanlı radyoterapi şeklinde planlanabilir. Radyoterapinin uzun dönem etkileri, rektal kanserlerin kemoterapi duyarlılıkları, per-operatif KT kompliyansı ve toksisite profili göz önüne alındığında kemoterapi ve radyoterapinin kombine kullanımı daha seçkin bir yöntem olarak ön plana çıkmıştır (2). Güncel çalışmalar preoperatif KRT protokollerinin lokal rekürrens oranlarını düşürdüğüne işaret etmektedir (48).

Sistemik kemoterapinin radyoterapiyi tamamen saf dışı bırakıp bırakmayacağı ile ilgili çalışmalar henüz devam etmektedir (49). Bunlar içinde en geniş çalışma PROSPECT çalışmasıdır. Çalışmada T2N1, T3N0 ve T3N1 olup neoadjuvan kemoterapi sonrasında yeniden evreleme, cerrahi rezeksiyon ve ilk tedaviden 3 ay sonra %20'nin üzerinde tedavi yanıtı olan vakalarda adjuvan tedavi uygulanan hasta grubu ile standart neoadjuvan kemoradyoterapi sonrasında cerrahi rezeksiyon uygulanan hasta grupları karşılaştırılmakta ve çalışma devam etmektedir.

Klinik olarak T1N0 tümörlerde endoskopik rezeksiyon yeterlidir. ESMO kılavuzu 2017 de cT1 tümörleri submukozal invazyon derinliğine göre sm1, sm2, sm3 olarak 3 sınıfa ayırmıştır. ESMO verilerine göre sm2-3 vakalarda nodal metastaz riski %12,8-13,8 arasında iken MAYO klinik verileri sm3 lezyonları nodal metastaz açısından yüksek riskli olarak tanımlamaktadır. Sonuç olarak ESMO kılavuzları sm1 lezyonlarda lokal eksizyon önerirken sm2 ve sm3 lezyonlarda total mezorektal eksizyon önermektedir (2).

Lokal eksizyon uygulanan hastalarda iyi prognostik faktörleri barındırmaları halinde (iyi differansiasyon, lenfovasküler/perinöral invazyon yokluğu, müsin içeriği olmaması, temiz cerrahi sınır gibi) tedavi sonrasında endoskopik takip yeterlidir. Olumsuz prognostik faktörlerin varlığı ya da $\geq pT2$ hastalık saptanması halinde genel yaklaşım tamamlayıcı cerrahi operasyon seçilmesi yönündedir (2).

Klinik olarak T2 ve nod negatif olan hastalarda (T2N0) nodal metastaz riski %10 olması nedeniyle lokal endoskopik rezeksiyon yeterli olmamaktadır. Bu vakalarda transabdominal cerrahi tedaviler standart yöntemdir (50). Bu evrede neoadjuvan tedavi gerekli değildir ancak ileri yaş, hastanın cerrahi girişimi tolere edememesi ya da distal tümörlerde tümör regresyonu sağlayarak sonrasında APR yerine sfinkter koruyucu operasyona yönelme amacıyla önerilebilir (51, 52).

Klinik T3-4 tümörler ile T2 olup nod pozitif hastalarda tedavi rejimi uzak metastaz varlığına göre seçilir:

Uzak metastaz bulunmayan T3/4 veya N1 vakalarda (lokal ileri rektum kanseri) 5,5-6 hafta süreyle preoperatif konvansiyonel kemoradyoterapi

uygulanması primer cerrahiye göre tercih edilmektedir (53). KRT preoperatif verilmesi postoperatif rejimlere göre daha yüksek sfinkter koruyucu operasyon oranları, daha düşük anastomoz stenozu ve mikrometastaz eradikasyonu ile daha iyi hastalık kontrolü sağlamaktadır (54). Pre-operatif KRT alan hastalarda yüksek PCR oranları ve daha düşük lokal nüks oranları rapor edilmiştir (55). Bir diğer seçenek kısa dönem radyoterapi olarak tanımlanan 5 gün süreyle yüksek doz radyoterapi verilmesidir. İsveç rejimi olarak da bilinen bu yöntem ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Lokal ileri, unrezektable ya da bulky kitlelerde kısa dönem RT seçeneği ile etkin bir down-staging (evre düşürme) sağlanması pek olası görünmemektedir. Bu grup hastalarda fluroprimidin bazlı kemoterapi ile eş zamanlı konvansiyonel uzun-dönem radyoterapi verilmesi tercih edilmektedir. Bu grupta alternatif olarak okzaliptatin bazlı FOLFOX benzeri rejimler ile indüksiyon kemoterapisi verilmesi ve sonrasında flouroprimidin bazlı rejimlerle konkomittan kemoradyoterapi verilmesi de düşünülebilir. İkinci tedavi rejiminin seçilmesi halinde eğer hasta preoperatif 4 ay kemoterapi almış ise adjuvan tedaviler gerekli değildir (56, 57).

Neoadjuvan tedavide sadece FOLFOX, FOLFOX eş zamanlı RT veya 5-FU/LV-RT alan rektal kanserli randomize hastaların faz III açık uçlu çok merkezli çalışma sonuçlarına göre, patolojik tam yanıt ve evre düşürme açısından en yüksek oranlara FOLFOX-RT ile ulaşılmıştır (55).

Lokal ileri hastalık tedavi protokollerinde adjuvan kemoterapinin yeri tartışmalıdır. Meta-analizler 5-FU bazlı adjuvan KT protokollerinin hastalısız sağkalım ve genel sağkalım üzerinde faydalı olduğuna işaret etse de genel fayda beklentisi kolon kanserine göre daha düşük seviyelerde saptanmıştır (58, 59). Adjuvan 5-FU tedavisine okzaliptatin eklenen protokoller ile yapılan çalışmalarda ise hastalısız sağkalım daha iyi saptanırken genel sağkalım üzerinde etkisi bulunmamıştır⁶⁰⁻⁶². Özetle evre III ve yüksek riskli evre II hastalarda adjuvan kemoterapinin genel sağkalım üzerinde etkileri tartışmalı olup, kılavuzlar hasta bazlı karar verilmesini önermektedir (2).

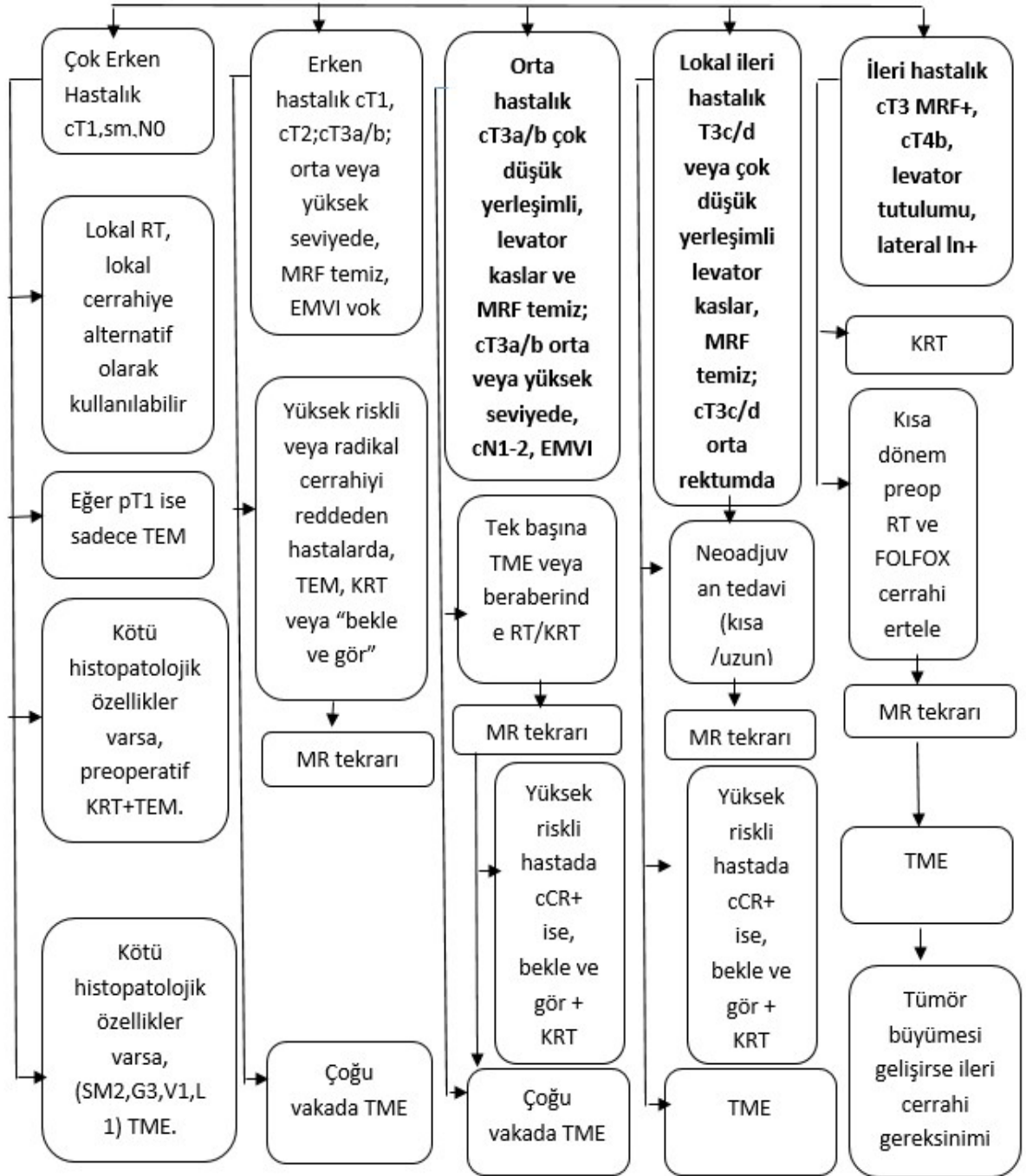
Metastatik hastalık (Evre IV) saptanması halinde tedavi planı hastaya göre kişiselleştirilmelidir. Bu hastalarda öncelikli olarak 2 parametre değerlendirilmelidir:

- Metastaz rezektable mı?
- Primer tümör semptomatik mi?

Primer tümör ve metastatik lezyonun ikisi de rezektable lezyonlar ise primer kitle ve nodal lezyonlara kısa-dönem RT verilmesi sonrasında metastaz ve primer lezyonun eş zamanlı olarak eksizyonu tedavi protokollerinden biridir. Bir diğer protokol öncelikle kemoterapi verilmesini takiben kısa dönem RT uygulanması ve cerrahi yapılması sonrasında da post-operatif kemoradyoterapi verilmesi şeklindedir. Çoğu merkezde öncelikle kemoterapi verilmesi ve sonrasında hastanın ara değerlendirmesindeki down-staging durumuna göre karar verilmesi tercih edilen yöntemdir.

Metastaz ve primer tümörün eksizyonları eşzamanlı mı yoksa aralıklı mı yapılacağı kararı hastanın performans durumu, kitlelerin boyutu ve yerleşimine göre hasta bazlı değerlendirilmelidir.

Unrezektabıl metastatik lezyonların varlığında primer tümöre göre tedavi planlanır. Asemptomatik non-obstürüktif primer lezyon varlığında öncelikle kemoterapi önerilmektedir. Primer lezyonun semptomatik olduğu durumlarda tedavi başlanmadan önce obstrüktif tablolar, perforasyon gibi komplikasyonlardan kaçınmak için kolostomi açılması düşünülebilir. Benzeri durumlardan kaçınmak için primer bölgesine stent yerleştirilmesi, lazer ablasyon, palyatif rezeksiyon gibi seçenekler de değerlendirilebilir. Rektal kanserler için tedavi algoritması Şekil 2'de özetlenmiştir.



Şekil.2: Rektal kanser için tedavi algoritması

(ESMO (2017) kılavuzundan alınarak modifiye edilmiştir.) CCR: tam klinik yanıt, KRT: kemoradyoterapi, EMVI: ektramural vasküler invazyon, FOLFOX: lökovorin/fluorosil/oksalipatin, MRT: mezorektal fasya; MR: manyetik rezonans, RT: radyoterapi, TEM: transanal endoskopik mikrocerrahi, TME: total mezorektal eksizyon.

Neoadjuvan tedavi sonrasında klinik olarak tekrar değerlendirilmesi tümör regresyonunu gösterebildiği gibi cerrahi planında değişikliğe yol açabilir (2). Bu amaçla re-staging (yeniden evreleme) aşamasında en sık MR, BT ve ERUS kullanılmaktadır. BT ve ERUS un T ve N evresini saptamadaki duyarlılıkları kısıtlıdır (63). MR en seçkin yöntem olarak kabul edilir iken BT'nin değeri göreceli olarak düşük bildirilmektedir. PET-BT tümör uptake değeri ölçmesi açısından faydalı olsa da tedavi yanıtı değerlendirilmesinde rutin olarak kullanılmamalıdır (2). Toraksın metastatik hastalık açısından yeniden değerlendirilmesi de klinik progresyon bulguları (CEA yükselmesi gibi) veya yeni semptom varlığı olmadığı sürece önerilmez (2).

Yapılan çalışmalarda postoperatif patolojik TNM evrelemesi, cerrahi sınır durumu, metastatik lenf nodu sayısı / oranı, ektranodal depozitler, ekstrakapsüler uzanım, tümör differansiasyonu, invazyon gibi histopatolojik özellikler lokal nüksü etkilediği görülmüştür (64).

Kısa dönem veya uzun dönem neoadjuvan tedavisinin başlangıcından 12 haftalık süre sonrasında hastaların %10-40'ında klinik tam yanıt sağlanabilir. Tam yanıt elde edebilme ihtimali, hastalığın evresine ve bilinmeyen bazı moleküler faktörlere bağlıdır. Klinik tam yanıtın patolojik tam yanıt ile sadece parsiyel uyuşması bulunmaktadır (65). Yüksek CEA seviyesinin KRT tedavisi sonrası normale dönmesi (<5 µg/L), artmış CCR ve PCR oranları ile ilişkilidir (2).

Tüm bu bilgiler ışığında bu çalışmada 1 Ocak 2008 ile 31 aralık 2018 arasında merkezimizde takip edilen ve neoadjuvan kemoradyoterapi verilen 104 rektum kanserli hastanın demografik, klinik, laboratuvar ve radyolojik özellikleri açısından incelenmesi ve hastaların aldıkları tedaviler ile nüks, hastalısız sağkalım, genel sağkalım verilerinin güncel literatür ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma 02 Ekim 2019 tarihli ve 2019-16/18 numaralı etik kurul izin belgesi ile yürütülmüştür.

Bursa Uludağ Üniversitesi Onkoloji Bilim Dalı'na 01 Ocak 2008 ile 31 Aralık 2018 tarihleri arasında başvuran ve rektum kanseri tanısı nedeniyle neoadjuvan kemoradyoterapi alıp opere olan 104 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1. Rektum kanseri tanısı almış olmak
2. 18 yaş ve üzerinde olmak
3. Tanı anında metastazı olmayıp lokal ileri ya da erken evre rektum kanseri olması
4. Tanı ve takibinin Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinde gerçekleştirilmiş olmasıdır.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri ise;

1. Rektum dışı bir organda ikinci primer neoplazi bulunması
2. 18 yaş altında olmak
3. Hasta takibinin dış merkezde devam edilmesi ya da hastanın takibi bırakmış olması olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 104 hastada;

- Demografik veriler
- Klinik veriler (tanı anı klinik evresi)
- Laboratuvar verileri (tanı anı, tedavi aşamasındaki ve tedavi sonu CEA değerleri),
- Radyolojik özellikler (tanı anı klinik evrelemesi)
- Tedavi protokolleri (neoadjuvan tedavi alma süreleri, kür protokolleri, aldıkları kür sayısı, toplam tedavi süreleri)
- Progresyona kadar geçen süre
- Total sağkalım ve hastalıksız sağkalım süreleri incelenmiştir.

Hastaların tanı anı görüntülemeleri değerlendirilerek klinik evrelemeleri; operasyon sonrası patolojik değerlendirmelerine göre patolojik evreleri belirlendi. Evreleme sistemi olarak 2017 ESMO kılavuzunda güncellenen TNM sistemi kullanılmıştır.

Hastalara ait ölüm tarihleri ve ölüm sebepleri Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu Ölüm Bildirim Sistemi veritabanından elde edilmiştir.

İstatistiksel veri analizi; The Statistical Package for Social Sciences (SPSS®) for Windows Ver.22.0 (SPSS, Chicago, Illinois, USA) modülünden elde edilmiştir.

Sağkalım (OS) ve hastalıksız sağkalım (DFS) süreleri için yapılan univaryans analizlerde log-rank testi ve Kaplan-Meier analizi kullanılmıştır. P değeri 0,05'ten küçük olan değişkenler için de multivaryans cox-proporsiyon modeli kullanılmıştır. Tanı anı CEA değeri $\geq 5,1 \mu\text{g/L}$ olup olan hastalarda ise sağkalım ve hastalıksız sağkalım süreleri için univaryans ve multivaryans subgrup analizleri yapılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya 104 adet hasta dahil edilmiştir. Demografik ve bazal klinik veriler ile ilgili özellikler Tablo-4'te görülmektedir.

Tablo-4: Hastaların demografik özellikleri; klinik ve laboratuvar verileri

Parametre	N(%)
Yaş (mean ± SD)	58,3 ± 10,7
<65 yaş	78
≥65 yaş	26
Cinsiyet (n:104)	
(Erkek) (n, %)	69 (%66,3)
(Kadın) (n, %)	35 (%33,7)
Klinik T	
T2	30 (%28,8)
T3	64 (%61)
T4	10 (%9,6)
Klinik N	
Nod negatif	54 (%51,9)
Nod pozitif	50 (%48,1)
Tanı Anı CEA[µg/L]	
Medyan(min-maks)	2,94 (0,07-440)
Normal	61 (%66,6)
Yüksek (≥5,1µg/L)	29 (%33,3)

Hastaların 69'u (%66,3) erkek 35'i (%33,7) ise kadındı. Yaş ortalaması 58,3 saptanırken tanı anında 78 hasta 65 yaş altında, 26 hasta ise 65 yaş üzerinde idi. Tanı anı klinik evrelemelerine göre değerlendirildiklerinde 30 hasta (%28,8) T2, 64 hasta (%61) T3 ve 10 hasta (%9,6) T4 olarak saptandı. Bu hastaların 54 tanesi (%51,9) tanı anında nod pozitif iken 50 kişi (%48,1) nod negatif idi.

90 hastanın tanı anı CEA değerine ulaşılabildi. Tanı anında CEA medyan değeri 2,94 µg/L saptandı (minimum:0,07µg/L, maksimum:440µg/L).

Tanı anı değerlerine göre 61 hastanın (%66,6) CEA değeri referans değer olan 5,1 µg/L e göre normal ölçüldü. 29 hastada (%33,3) ise yüksek idi.

Hastaların tamamı operasyon öncesinde neoadjuvan kemoradyoterapi almış idi. Tedavi protokolleri RT öncesinde kemoterapi, RT eşzamanlı kemoterapi, RT sonrası kemoterapi olarak gruplandırıldı. 104 hastanın 2 tanesi RT öncesi kemoterapi alırken, 100 hasta (%96,1) RT eşzamanlı KT aldı. Bu hasta grubunda 7 (%7) kişi tekli kapesitabin, 1 hasta (%1,5) FUFA, 50 hasta (%75,7) XELOX ve 8 hasta (%12,2) FOLFOX tedavisi aldı. Hastaların tamamı opere olurken 18 kişinin LAR, 21 kişinin VLAR, 26 kişinin ULAR, 37 kişinin APR ve 2 kişinin total kolektomi olduğu görüldü. Hastaların aldıkları tedavi protokol ve kişi dağılımları Tablo-5'te görülebilir.

Operasyon sonrası takiplerinde değerlendirildiğinde hastalardan 69'unun adjuvan tedavi aldığı görüldü. Bunların 6(%8,6)'sı tekli kapesitabin tedavisi, 7 kişi (%10,1) FUFA, 41 kişi (%59,4) XELOX, 15 kişi (%21,7) FOLFOX tedavisi aldı.

Neoadjuvan tedavi alan hastaların verileri incelendiğinde ortalama tedavi süresi (median) 6,4 ay olarak bulundu. KRT sonunda opere edilen hastaların post-operatif patolojik evrelemelerinde 25 kişide (%24) patolojik tam yanıt görülürken 36 hastada (%34,6) down-staging (evre düşüşü) mevcuttu. 43 hasta ise (%41,3) KRT'ye patolojik yanıtızsız bulundu. Operasyon patolojilerinde 7 hastada (%6,7) pT1 lezyon saptanırken 26 hastada (%25) pT2, 44 hastada (%41,3) pT3 ve 2 hastada (%1,9) pT4 lezyon saptandı. Lenf nodu değerlendirmesinde 84 hasta (%80,1) pN0, 20 hasta (%19,9) pN1 izlendi. 104 hastanın sadece 2 tanesinde lenfovasküler invazyon izlenirken cerrahi sınır pozitifliği görülmedi. Hastaların tedavi ve operasyon verileri Tablo-6'da görülebilir.

Tablo-5: Hasta tedavi modaliteleri ve sayıları

	RT öncesi KT	RT ve eş zamanlı KT	RT sonrası KT	Operasyon	Adjuvan KT
Kişi sayısı (N)	2 (%1,9)	100 (%96,1)	66 (%63,4)	104 (%100)	69 (%66,3)
Aldığı kür					
<i>Kapesitabin</i>	-				
<i>FUFA</i>	-				
<i>XELOX</i>	2				
<i>FOLFOX</i>	-				
Aldığı kür					
<i>Kapesitabin</i>		77(%77)			
<i>FUFA</i>		21(%21)			
<i>XELOX</i>		2(%2)			
<i>FOLFOX</i>		-			
Aldığı kür					
<i>Kapesitabin</i>			7(%10,6)		
<i>FUFA</i>			1(%1,5)		
<i>XELOX</i>			50(%75,7)		
<i>FOLFOX</i>			8(%12,2)		
Operasyon tip					
<i>LAR</i>				18(%17,3)	
<i>VLAR</i>				21(%20,1)	
<i>ULAR</i>				26(%25)	
<i>APR</i>				37(%35,5)	
<i>Total Kolektomi</i>				2(%1,9)	
Aldığı kür					
<i>Kapesitabin</i>					6(%8,6)
<i>FUFA</i>					7(%10,1)
<i>XELOX</i>					41(%59,4)
<i>FOLFOX</i>) 15(%21,7)

Tablo-6: Hastaların tedavi ve takip verileri

Parametre		N(%)
Tedavi başlangıcı ile bitimi arası süre (ay) (Median; min,max)		6,4;(1,9-13,6)
RT dozu (fraksiyon)[median(min-max)]		42 fx (22-56)
Patoloji	<i>Adenokanser</i>	102 (%98,1)
	<i>Müsinöz adenokanser</i>	2 (1,9)
Patolojik T evresi	<i>T0</i>	25 (%24)
	<i>T1</i>	7 (%6,7)
	<i>T2</i>	26 (%25)
	<i>T3</i>	44 (%41,3)
	<i>T4</i>	2 (%1,9)
Patolojik N evresi	<i>N0</i>	84 (%79,9)
	<i>N1</i>	21 (%20,1)
Evre	<i>TAM YANIT</i>	25 (%24)
	<i>EVRE I</i>	26 (%25)
	<i>EVRE IIA</i>	29 (%27,8)
	<i>EVRE IIIA</i>	6 (%5,7)
	<i>EVRE IIIB</i>	17 (%16,2)
Lenfovasküler invazyon	<i>VAR</i>	2 (%1,9)
	<i>YOK</i>	102 (98,1)
KRT sonu patolojik evreleme	<i>Yanıtsız</i>	43 (%41,3)
	<i>Down-staging</i>	36 (%34,6)
	<i>Tam yanıt</i>	25 (%24)

Uzun dönem takiplerinde toplam 24 hastada (%23) nüks saptanırken nüks vakaların 10 tanesi ilk 1 yıl içerisinde nüks ettiği bulundu. 24 nüks hastanın 3 tanesi patolojik tam yanıtli, 14'ü tanı anında nod pozitif idi.

18 hasta takiplerinde exitus oldu. Bu exitus vakalarından 14'ünün nüks sonrası exitus olduğu saptandı. 4 hastanın nüks olmadan exitus olduğu saptandı.

Hastaların median takip süresi 48,5 ay (min-max:6,8-141 ay) olarak hesaplandı.

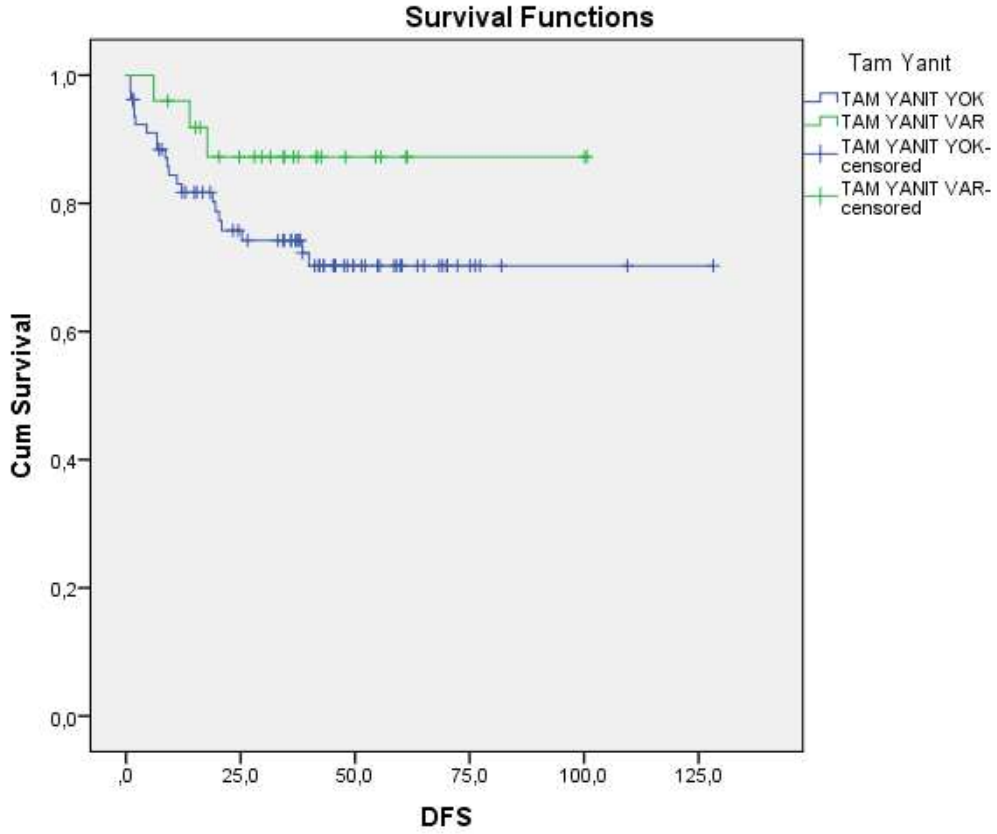
1 yıllık hastaliksız sağkalım %85, 3 yıllık hastaliksız sağkalım %77,8, 5 yıllık hastaliksız sağkalım %74,1 bulundu. Genel sağkalıma bakıldığında ise 1 yıllık sağkalım %97, 3 yıllık sağkalım %91,3, 5 yıllık sağkalım %81,0 saptandı. Hastaların takip verileri Tablo-7'de görülmektedir.

Tablo-7: Hastaların takip verileri

Parametre	N(%)	
Nüks İzlenen Hasta Sayısı	24 (%23,0)	
<i>İlk 1 yıl içerisinde nüks</i>	10 (%41,6)	
Ölüm	18 (%17)	
<i>Nüks sonrası ölüm</i>	14 (%13,4)	
Ortalama Takip Süresi (ay) [median(min-max)]	48,5 (6,8-141)	
Ortalama sağkalım oranı (OS)	<i>1 yıllık</i>	%97
	<i>2 yıllık</i>	%97
	<i>3 yıllık</i>	%91,3
	<i>4 yıllık</i>	%85,1
	<i>5 yıllık</i>	%81,0
Hastaliksız sağkalım oranı (DFS)	<i>1 yıllık</i>	%85,2
	<i>2 yıllık</i>	%78,5
	<i>3 yıllık</i>	%77,8
	<i>4 yıllık</i>	%77,3
	<i>5 yıllık</i>	%74,1

Genel sağkalım (OS) ve hastaliksız sağkalım (DFS) üzerine etkili faktörler değerlendirildi.

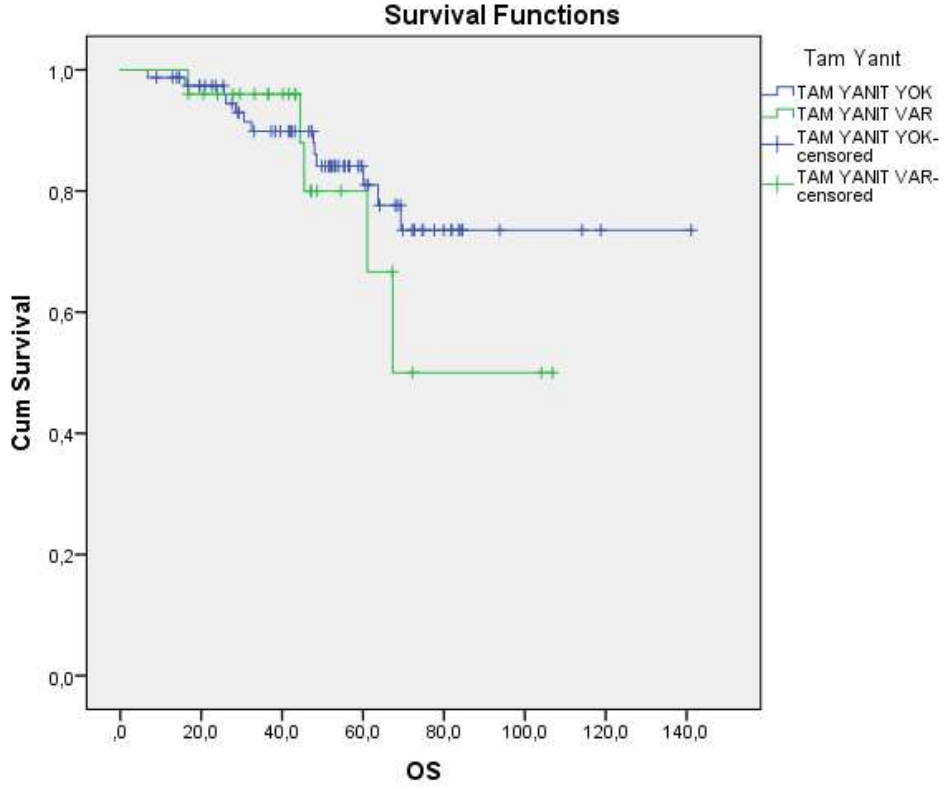
Hastaların 79 tanesinde neoadjuvan KRT sonrası operasyon materyalinde patolojik tam yanıt sağlanamazken 25 hastada patolojik tam yanıt görüldü. Bu hastalardan tam yanıt sağlanan grupta 3 hastada (%12) nüks izlendi, yanıtı olmayan hastalarda ise bu sayı 21 (%26,4) olarak bulundu. Gruplar arasında DFS açısından anlamlı fark saptanmadı (p:0,144)(DFS süreleri; yanıtı olmayan hastalarda 89,3 ay, tam yanıt alan hastalarda 94,2 ay). Genel sağkalıma bakıldığında tam yanıt sağlanan hastalardan 5 hasta (%20) eksitus olurken yanıt alınamayan hastalardan 13 hasta (%16,5) eksitus oldu. OS açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p:0,414).



Şekil-3: Tam yanıtli hastalar ile diğ er hastalar arası DFS ilişkisi

Bununla birlikte patolojik evreleme subgrupları incelendiğ inde Evre IA hastaların toplam ç alışma popülasyonunun yaklaşık dörtte birine denk olduğ u görüldü. Tam yanıt ve Evre IA hastalar ile kalan popülasyon DFS açısından gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p:0,034$). Gruplar arasında genel sağkalım süresi 92,5:108,3 ay olarak bulunurken OS açısından anlamlı fark görülmeydi ($p:0,323$).

104 hastanın 77'si RT eş zamanlı kapesitabin tedavisi alırken 21 hasta FUFA aldı. Genel sağkalım kapesitabin alanlarda FUFA alanlara göre daha uzun bulunurken ($p:0,009$) iki grup arasında hastaliksız sağkalım açısından anlamlı fark saptanmadı ($p:0,969$). Kapesitabin alan 77 hastanın 21 tanesinde patolojik tam yanıt saptandı (%27,3), FUFA alanlarda ise bu sayı 3 (%14,3) olarak bulundu. İki grup arasına patolojik tam yanıt açısından anlamlı fark saptanmadı ($p:0,22$).



Şekil-4:Tam yanıtli hastalar ile diğ er hastalar arası DFS ilişkisi

Klinik T evreleri incelendiğ inde toplamda 30 hasta cT2, 64 hasta cT3, 10 hasta cT4 evrede saptandı. Bu hastaların OS verileri incelendiğ inde cT2 grubundan 3 kişi (%10), cT3 grubundan 14 kişi (%21,9), cT4 grubundan 1 kişi (%10) exitus oldu. Gruplar OS açısından değ erlendirildiğ inde arasında anlamlı fark saptanmadı (p:0,312). Benzer şekilde gruplar arasında DFS açısından anlamlı fark saptanmadı (p:0,089).

Tanı anı nod pozitifliğ ine bakıldığ ında 104 hastanın 54 tanesi nod (cN) pozitif saptanırken 50 kişi nod negatif idi. cN negatif hastalarda 5 yıllık sağ kalım %81,5 saptanırken cN pozitif grupta 5 yıllık sağ kalım %84 saptandı. Gruplar arasında OS açısından anlamlı fark saptanmadı (p:0,84). Aynı gruplar nüks açısından incelendiğ inde cN negatif grupta 10 vakada (%18,5) cN pozitif grupta 14 vakada (%28) nüks vakası görüldü. Gruplar arasında DFS açısından anlamlı fark saptanmadı (p:0,219).

Operasyon materyalleri incelendiğ inde 8 hasta pT1, 26 hasta pT2, 44 hasta pT3 ve 2 hasta pT4 olarak bulundu. 25 hasta tam yanıtli saptandığ ından

bu gruplandırmaya dahil edilmedi. Hastalar arasında DFS açısından anlamlı fark saptanmadı (p:0,097). Patoloji preparatlarına göre pT1-pT2 erken evre ve pT3-pT4 ileri evre olarak gruplandırıldı. 34 hasta erken evre, 46 hasta ileri evre olarak belirlendi. Erken evre grubunda 4 hastada (%11,8), ileri evre grubunda (cT3-cT4 hastalar) 46 hastada 17 (%37) nüks saptanırken gruplar arası DFS de anlamlı fark bulundu (p:0,021). Gruplar arasında ölüm vakaları değerlendirildiğinde erken evrede 2 (%5,9), ileri evrede 12 (%26,1) ölüm gözlemlendi. İki grup arasında OS süreleri açısından anlamlı fark saptandı (p:0,026).

Patolojik preparatlarında 20 hasta (%19,2) pN1 saptanırken 84 hasta (%80,8) pN0 olarak bulundu. pN0 hastalarda 12 hastada (%14,3) ölüm vakası görülürken pN1 hastalarda bu sayı 6 (%30) olarak bulundu, her iki grup arasında OS açısından anlamlı fark saptanmadı (p:0,216). Aynı gruplar arasında nüks oranlarına bakıldığında pN0 grubunda 15 hastada (%17,9), pN2 grubunda 11 hastada (%45) nüks saptandı. Ortalama DFS pN0 grubunda 82,9 ay, pN1 grubunda 73,2 ay olarak hesaplanırken gruplar arasında DFS de anlamlı fark bulundu (p:0,008).

Evrelerine göre gruplandırıldıklarında 104 hasta içerisinde 25 hasta tam yanıtı, 27 hasta (%25,9) Evre IA, 29 hasta (%27,6) Evre IIA, 6 hasta (%5,7) Evre IIIA, 17 hasta (%16,3) Evre IIIB saptandı. Evre grupları arasında nüks oranlarına bakıldığında tam yanıt grubunda 3 hastada (%12), Evre IA da 2 hastada (%7,4), Evre IIA da 9 hastada (%31), Evre IIIA da 3 hastada (%50), Evre IIIB de 7 hastada (%41,2) nüks saptandı. Bu veriler karşılaştırıldığında evre grupları arasında DFS açısından anlamlı fark saptandı(0,014). Alt grup analizleri incelendiğinde;

- Tam yanıt – Evre IA arasında anlamlı fark saptanmadı (p:0,528).
- Tam yanıt – Evre IIA arasında anlamlı fark saptanmadı (p:0,107).
- Tam yanıt – Evre IIIA arasında anlamlı fark saptandı (p:0,012).
- Tam yanıt – Evre IIIB arasında anlamlı fark saptandı (p:0,035).
- Evre IA – Evre IIA arasında anlamlı fark saptandı (p:0,034).
- Evre IA– Evre IIIA arasında anlamlı fark saptandı (p:0,006).
- Evre IA – Evre IIIB arasında anlamlı fark saptandı (p:0,010).

- Evre IIA – Evre IIIA arasında anlamlı fark saptanmadı (p:0,214).
- Evre IIA – Evre IIIB arasında anlamlı fark saptanmadı (p:0,497).
- Evre IIIA – Evre IIIB arasında anlamlı fark saptanmadı (p:0,550).

Evre grupları karşılaştırıldığında tam yanıtlılar arasında 4 hasta, Evre IA da 2 (%7,4), Evre IIA da 6 hasta (%20,7), Evre IIIA da 6 hasta (%100), Evre IIIB de 6 hasta (%35,3) eksitus oldu. Gruplar arasında OS açısından anlamlı fark saptanmadı (p:0,185).

CEA değeri açısından hastalar değerlendirildiğinde tanı anında 61 hastanın CEA değeri $\geq 5,1$ $\mu\text{g/L}$ (pozitif), 29 hastanın ise $< 5,1$ $\mu\text{g/L}$ olarak saptandı. Bu gruplar değerlendirildiğinde CEA yüksek grupta 6 hasta (%20,7) eksitus olurken CEA normal grupta 11 hasta (%18) eksitus oldu. İki grup arasında OS süreleri açısından anlamlı fark saptanmadı (p:0,603). Nüks açısından bakıldığında CEA yüksek olanlarda 7 hastada (%24,1) nüks izlenirken CEA normal olanlarda 15 hastada (%24,6) nüks izlendi. Gruplar arasında DFS açısından anlamlı fark saptanmadı (p:0,928). Bu hastaların tedavi sonu CEA değerleri incelendiğinde tanı anında CEA yüksekliği olan hastaların 19 tanesinde (%23,7) tedavi sonunda CEA değerinde negatifleşme saptandı, bu değişkenin DFS üzerinde anlamlı etkisi bulunmadı (p:0,882).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Kolorektal kanserler tüm dünyada en sık üçüncü, kansere bağlı ölüm açısından en sık ikinci sırada yer almaktadır. Son yıllarda yeni cerrahi teknikler ve medikal tedaviler ile birlikte tedavi protokollerinde gelişmeler sağlanmıştır (66). Neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası tümör dokusunun rezeksiyon gittikçe standart tedavi protokolü haline gelmiştir.

Çalışmamızda neoadjuvant kemoradyoterapi sonrasında patolojik evrelemede tam yanıt görülen hastalar ile yanıt görülmeyen hasta grupları arasında genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım süreleri üzerinde istatistiksel anlamlı fark izlenmedi. Bununla birlikte patolojik evreleme subgrupları incelendiğinde Evre IA hastalığın toplam hastaların yaklaşık dörtte birine denk olduğu görüldü. Tam yanıt ve Evre IA hastalar ile diğer hastalar karşılaştırıldı. Gruplar arasında DFS açısından anlamlı fark saptandı (p:0,034), OS açısından ise anlamlı fark görülmedi.

Patolojik TNM evreleri subgruplar halinde değerlendirildiğinde tam yanıt ile evre IIIA-IIIB ve Evre IA ile Evre IIA-IIIA-IIIB, arasında DFS açısından anlamlı fark saptanmıştır. cT ve cN verilerinde de benzer şekilde patolojik olarak erken evre kabul edilen gruplarda hastalıksız sağkalımın anlamlı daha uzun olduğu görüldü. Gruplar arasında genel sağkalım açısından anlamlı fark izlenmedi (p:0,185).

Elde edilen veriler neoadjuvan KRT sonrası patolojik evrelemede $\leq T2$ ve N0 evrelerin uzun dönem sonuçlarının daha iyi olduğuna işaret etmektedir. Literatürdeki çalışmalar da bu verileri destekler niteliktedir. 2018 yılında Fransa da yapılan ve 2005-2017 arasında neoadjuvan KRT verilen 130 hastanın değerlendirildiği bir kohort çalışmasında neoadjuvan tedavi sonrasında tam yanıt oranı %13 saptanmış. Çalışmada patolojik yanıt ile hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım arasında ilişki izlenmiş (p:0,0003). Median takip süresinin 45,3 ay, 5 yıllık genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım oranları tam yanıt

grubu lehine %95:83 ve %75,7:72,5 saptanmış (4). Bu sonuç daha önceki çalışmalarla uyumlu bulunmuş (67, 68).

Sağkalım ve hastalısız sağkalım a etki eden faktörlerin subgrup analizlerinde;

cT ve cN evrelemelerinin genel ve hastalısız sağkalıma etkisi izlenmedi. Bu durum klinik evrenin risk faktörü olmaması ile ilişkili olabileceği gibi merkezimizdeki klinik evrelemenin merkezimizde dünya genelinde önerildiği üzere MR ile değil; ağırlıklı olarak BT ve PET ile yapılması ve bu durumun çalışmadaki kısıtlayıcı faktörlerden olmasıyla da ilişkilendirilebilir. Literatür verisi klinik evrelemede sensitivite yüksekliği nedeniyle MR görüntüleri kullanımını önermektedir (69).

Tanı anı CEA için referans değer ≥ 5.1 $\mu\text{g/L}$ kabul edildiğinde; tanı anında 29 hasta CEA pozitif idi. Tanı anı değerlerine göre CEA pozitif ve negatif hasta grupları arasında OS ve DFS arasında anlamlı fark saptanmadı. Tanı anı değeri ile tedavi sonu CEA değerleri karşılaştırıldığında markırdaki negatifleşmenin de OS ve DFS açısından etkili olmadığı görüldü. Literatürde tedavi öncesi CEA seviyesinin 3 yıllık sağkalım ile ilişkisi saptandığı çalışmalar mevcut olup Kore kaynaklı 1 çalışmada CEA seviyesi prognoz açısından bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmiş ve DFS daha iyi saptanmış (70). Ancak bu çalışmada referans değer bizden farklı olarak ≥ 10 $\mu\text{g/L}$ kabul edilmiştir. Bu durum uzun dönem verilerinde istatistiksel farklılıklara yol açmış olabilir. Ayrıca bizim çalışmamızda tüm hastaların CEA değerlerine ulaşılammış olup bu durum da uzun dönem istatistikleri arasında fark çıkmamasında etkili olmuş olabilir.

Tedavi protokolleri incelendiğinde RT eş zamanlı KT protokolleri arasında ağırlıklı olarak kapesitabin ve FUFA tedavilerinin verildiği izlendi. Veriler incelendiğinde kapesitabin alan grupta FUFA koluna göre OS anlamlı uzun bulunurken DFS açısından anlamlı fark saptanmadı. Bu konuda literatür verileri arasında da bir fikir birliği bulunmamaktadır. 2006-2010 yıllarında yapılan 10 çalışmanın incelendiği bir metaanalizde kapesitabin alan gruplarda patolojik tam yanıt daha iyi görülmekle birlikte gruplar arasında 3 yıllık hastalısız sağkalım açısından anlamlı fark izlenmemiştir (71). Bir diğer

çalışmada ise kapesitabin içeren protokollerde lokal nüks anlamlı azalırken DFS üzerinde anlamlı fark saptanmamıştır (72). Bizim çalışmamızda da kapesitabin alan grupta tam yanıt oranı (%27,3) FUFA koluna göre (%14,3) yaklaşık 2 kat fazla saptanmıştır. Ancak kapesitabin alan hasta sayısının 77, FUFA kolunun 21 kişi olması istatistiksel olarak sonuçların anlamsız olmasına neden olmuş olabilir. Gelecekteki çalışmalarda hasta sayısının dengeli dağılımının sağlanması bu sonuçlarda değişiklik doğurabilir.

Operasyon materyalleri incelendiğinde pT evreleri arasında OS ve DFS açısından anlamlı fark izlenmedi. Hasta grupları pT1-pT2 erken evre ve pT3-pT4 ileri evre olarak sınıflandırılarak tekrar değerlendirildiğinde ise ileri evre grubunda OS ve DFS açısından anlamlı fark izlendi (p:0,026; p:0,0021). Bu noktada evreleme ile sağkalım ilişkisi değerlendirildiğinde patolojik evrelemenin daha güvenilir olarak ön plana çıkmaktadır. Patolojik nod evrelemesi yapıldığında hastaların 20 tanesi pN1 saptanırken 84 hasta pN0 saptandı. Gruplar arasında OS açısından anlamlı fark saptanmazken (p:0,216) pN1 grubunda DFS açısından anlamlı fark bulundu (p:0,008). Bu bulgular da sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerinde klinik evreleme yerine patolojik evrelemenin prognostik olarak kullanılması savını destekler niteliktedir.

Uzak metastaz yokluğunda lokal ileri rektum kanserlerinde prognoz ağırlıklı olarak rektum duvar invazyonu ve lenf nodu pozitifliği ile ilişkilendirilmektedir (73). Ancak Kore kaynaklı KONCLUDE çalışmasında lenf nodu pozitifliği ile sağkalım arasında ilişki saptanmamış (73). Aynı çalışmada neoadjuvan KRT sonrasında opere edilen rektum kanseri hastalarında daha iyi uzun dönem sonuçları elde edildiği gözlenmiş. 5 yıllık sağkalım ve hastalıksız sağkalım oranları patolojik tam yanıt gözlenen hastalarda yanıtız gruba oranla %94'e %72,8 ve %88,5'e %45,2 bulunmuş ve analizlerde gruplar arasında anlamlı fark saptanmış (p:<0,0001). Çalışmada primer rektal tümörün komplet rezeksiyonuna rağmen mezorektal lenf nodlarında rezidüel hastalık varlığı bildirilmiş. Bu noktada klinik evreleme güvenilirliği açısından görüntüleme yöntemlerinin geliştirilmesi gerektiği öngörülmüş.

Neoadjuvan KRT rektum tümörlerinin tedavisinde gittikçe standart tedavi haline gelmekte ve dünya genelinde yapılan çalışmalar çoğunlukla bu

tezi desteklemektedir. Ancak yeni bazı çalışmalarda rektum kanserinde sağkalım ve hastalısız sağkalım ile ilgili problemlerin lokal tedavilerdeki gelişmeler sayesinde lokal rekürrens değil uzak metastaz ve mikrometastazlarla ilişkili problemlere dayalı olduğu düşüncesi ortaya çıkmıştır (74). Lokal kontroldeki gelişmeler bu durumu ortaya çıkarmış olabileceğinden daha uzun süreli takip verileri ile yapılacak çalışmalar durumun aydınlatılmasında yardımcı olacaktır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında retrospektif olarak dizayn edilmiş olması ve bu durumun bazı verilerin kaybına yol açmış olması, poliklinik kontrollerinde yan etkiler ile ilgili objektif sorgulama verileri elde edilememesi, median takip süresinin kısa olması, ölüm ve nüks olaylarının istatistiksel anlamlılık açısından çalışma popülasyonuna göreceli olarak az olması, çalışmanın tek merkezli olması ve hasta sayısının az olması sayılabilir.

Sonuç olarak çalışmamıza dahil edilen hastaların verileri incelendiğinde neoadjuvant KRT ile patolojik yanıt elde edilmesinin hastalısız sağkalım üzerinde anlamlı faydası gösterilmiştir. Genel sağkalım üzerinde neoadjuvan KRT nin anlamlı etkisi saptanamamakla birlikte hastaların ölüm nedenlerinin ileri analizleri bu farklılığı açıklamada faydalı olabilir. Ayrıca cT ve cN evreleri ve tedavi sonrası evrelemenin de uzun dönem verileri üzerinde etkisi olduğu da görülmüştür. Bu bilgiler ışığında klinik tanı anı değerlendirilme şartlarının optimizasyonu ve median takip süresinin uzamasıyla ileri takiplerin analizleri konu ile ilgili müphem kalan noktaların aydınlatılmasında etkili olacaktır.

KAYNAKÇA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA: a cancer journal for clinicians* 2019;69:7-34.
2. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2017;28:22-40.
3. Wei EK, Giovannucci E, Wu K, et al. Comparison of risk factors for colon and rectal cancer. *International journal of cancer* 2004;108:433-42.
4. Iskander O, Courtot L, Tabchouri N, et al. Complete Pathological Response Following Radiochemotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer: Short and Long-term Outcome. *Anticancer research* 2019;39:5105-13.
5. Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, et al. Preoperative Radiotherapy Combined with Total Mesorectal Excision for Resectable Rectal Cancer. 2001;345:638-46.
6. Monson JR, Weiser MR, Buie WD, et al. Practice parameters for the management of rectal cancer (revised). *Diseases of the colon and rectum* 2013;56:535-50.
7. Ryu YJ, Kim CH, Kim HJ, et al. Clinical significance of serial serum carcinoembryonic antigen values for treating rectal cancer with preoperative chemoradiotherapy. *Journal of the Korean Society of Coloproctology* 2012;28:205-12.
8. Bell S, Sasaki J, Sinclair G, Chapuis PH, Bokey EL. Understanding the anatomy of lymphatic drainage and the use of blue-dye mapping to determine the extent of lymphadenectomy in rectal cancer surgery: unresolved issues. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland* 2009;11:443-9.
9. Galandiuk S. Neoplasms of the Colon, Rectum, and Anus. *Ann Surg* 2001;233:723-.
10. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA: a cancer journal for clinicians* 2014;64:9-29.
11. Davis DM, Marcet JE, Frattini JC, Prather AD, Mateka JJ, Nfonsam VN. Is it time to lower the recommended screening age for colorectal cancer? *Journal of the American College of Surgeons* 2011;213:352-61.
12. Denlinger CS, Sanft T, Baker KS, et al. Survivorship, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN* 2017;15:1140-63.
13. Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010;138:2029-43.
14. Aleksandrova K, Pischon T, Jenab M, et al. Combined impact of healthy lifestyle factors on colorectal cancer: a large European cohort study. *BMC medicine* 2014;12:168.
15. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med* 2015;21:1350-6.

16. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature* 2012;487:330-7.
17. Balmaña J, Balaguer F, Cervantes A, Arnold D, Group obotEGW. Familial risk-colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 2013;24:73-80.
18. Soukup T, Lamb BW, Arora S, Darzi A, Sevdalis N, Green JS. Successful strategies in implementing a multidisciplinary team working in the care of patients with cancer: an overview and synthesis of the available literature. *J Multidiscip Healthc* 2018;11:49-61.
19. Hamilton W, Round A, Sharp D, Peters TJ. Clinical features of colorectal cancer before diagnosis: a population-based case-control study. *Br J Cancer* 2005;93:399-405.
20. Thompson MR, O'Leary DP, Flashman K, Asiimwe A, Ellis BG, Senapati A. Clinical assessment to determine the risk of bowel cancer using Symptoms, Age, Mass and Iron deficiency anaemia (SAMI). *The British journal of surgery* 2017;104:1393-404.
21. Soetikno RM, Kaltenbach T, Rouse RV, et al. Prevalence of nonpolypoid (flat and depressed) colorectal neoplasms in asymptomatic and symptomatic adults. *Jama* 2008;299:1027-35.
22. Mulder SA, Kranse R, Damhuis RA, et al. Prevalence and prognosis of synchronous colorectal cancer: a Dutch population-based study. *Cancer epidemiology* 2011;35:442-7.
23. Atkin W, Dadswell E, Wooldrage K, et al. Computed tomographic colonography versus colonoscopy for investigation of patients with symptoms suggestive of colorectal cancer (SIGGAR): a multicentre randomised trial. *Lancet (London, England)* 2013;381:1194-202.
24. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA: a cancer journal for clinicians* 2008;58:130-60.
25. Pickhardt PJ, Hassan C, Halligan S, Marmo R. Colorectal cancer: CT colonography and colonoscopy for detection--systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2011;259:393-405.
26. Macdonald JS. Carcinoembryonic antigen screening: pros and cons. *Seminars in oncology* 1999;26:556-60.
27. Wu JS. Rectal cancer staging. *Clin Colon Rectal Surg* 2007;20:148-57.
28. Sun X-N, Yang Q-C, Hu J-B. Pre-operative radiochemotherapy of locally advanced rectal cancer. *World J Gastroenterol* 2003;9:717-20.
29. Kobayashi H, Kikuchi A, Okazaki S, et al. Diagnostic Performance of Multidetector Row Computed Tomography for Assessment of Lymph Node Metastasis in Patients with Distal Rectal Cancer. 2015;22:203-8.
30. Hundt W, Braunschweig R, Reiser M. Evaluation of spiral CT in staging of colon and rectum carcinoma. *European radiology* 1999;9:78-84.
31. Willett CG, Duda DG, di Tomaso E, et al. Complete pathological response to bevacizumab and chemoradiation in advanced rectal cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2007;4:316-21.

32. Balthazar EJ, Megibow AJ, Hulnick D, Naidich DP. Carcinoma of the colon: detection and preoperative staging by CT. *AJR American journal of roentgenology* 1988;150:301-6.
33. Smith NJ, Bees N, Barbachano Y, Norman AR, Swift RI, Brown G. Preoperative computed tomography staging of nonmetastatic colon cancer predicts outcome: implications for clinical trials. *Br J Cancer* 2007;96:1030-6.
34. Valls C, Lopez E, Guma A, et al. Helical CT versus CT arterial portography in the detection of hepatic metastasis of colorectal carcinoma. *AJR American journal of roentgenology* 1998;170:1341-7.
35. Nerad E, Lahaye MJ, Maas M, et al. Diagnostic Accuracy of CT for Local Staging of Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR American journal of roentgenology* 2016;207:984-95.
36. Jhaveri KS, Hosseini-Nik H. MRI of Rectal Cancer: An Overview and Update on Recent Advances. *AJR American journal of roentgenology* 2015;205:42-55.
37. Bruening W, Sullivan N, Paulson EC, et al. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Imaging Tests for the Staging of Colorectal Cancer. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014.
38. Grassetto G, Marzola MC, Minicozzi A, Al-Nahhas A, Rubello D. F-18 FDG PET/CT in rectal carcinoma: where are we now? *Clinical nuclear medicine* 2011;36:884-8.
39. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology* 2016;27:1386-422.
40. Chiang JM, Hsieh PS, Chen JS, Tang R, You JF, Yeh CY. Rectal cancer level significantly affects rates and patterns of distant metastases among rectal cancer patients post curative-intent surgery without neoadjuvant therapy. *World journal of surgical oncology* 2014;12:197.
41. Nordholm-Carstensen A, Wille-Jorgensen PA, Jorgensen LN, Harling H. Indeterminate pulmonary nodules at colorectal cancer staging: a systematic review of predictive parameters for malignancy. *Annals of surgical oncology* 2013;20:4022-30.
42. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, et al. NCCN Guidelines Insights: Colon Cancer, Version 2.2018. 2018;16:359.
43. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *Jama* 1990;264:1444-50.
44. Fisher B, Wolmark N, Rockette H, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. *Journal of the National Cancer Institute* 1988;80:21-9.
45. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *The New England journal of medicine* 1991;324:709-15.
46. Tepper JE, O'Connell MJ, Petroni GR, et al. Adjuvant postoperative fluorouracil-modulated chemotherapy combined with pelvic radiation therapy for rectal cancer: initial results of intergroup 0114. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1997;15:2030-9.
47. Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ, et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the

rectum: NSABP R-03. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009;27:5124-30.

48. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2012;30:1926-33.

49. Schrag D, Weiser MR, Goodman KA, et al. Neoadjuvant chemotherapy without routine use of radiation therapy for patients with locally advanced rectal cancer: a pilot trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2014;32:513-8.

50. Stornes T, Wibe A, Nesbakken A, Myklebust TA, Endreseth BH. National Early Rectal Cancer Treatment Revisited. *Diseases of the colon and rectum* 2016;59:623-9.

51. Morino M, Risio M, Bach S, et al. Early rectal cancer: the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) clinical consensus conference. *Surgical endoscopy* 2015;29:755-73.

52. Smith FM, Rao C, Oliva Perez R, et al. Avoiding radical surgery improves early survival in elderly patients with rectal cancer, demonstrating complete clinical response after neoadjuvant therapy: results of a decision-analytic model. *Diseases of the colon and rectum* 2015;58:159-71.

53. van Dijk TH, Tamas K, Beukema JC, et al. Evaluation of short-course radiotherapy followed by neoadjuvant bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin and subsequent radical surgical treatment in primary stage IV rectal cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2013;24:1762-9.

54. Ansari N, Solomon MJ, Fisher RJ, et al. Acute Adverse Events and Postoperative Complications in a Randomized Trial of Preoperative Short-course Radiotherapy Versus Long-course Chemoradiotherapy for T3 Adenocarcinoma of the Rectum: Trans-Tasman Radiation Oncology Group Trial (TROG 01.04). *Ann Surg* 2017;265:882-8.

55. Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2006;24:4620-5.

56. Ma B, Gao P, Wang H, et al. What has preoperative radio(chemo)therapy brought to localized rectal cancer patients in terms of perioperative and long-term outcomes over the past decades? A systematic review and meta-analysis based on 41,121 patients. *International journal of cancer* 2017;141:1052-65.

57. Bujko K, Wyrwicz L, Rutkowski A, et al. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5 x 5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2016;27:834-42.

58. Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, Kerr DJ. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet (London, England)* 2007;370:2020-9.

59. Petersen SH, Harling H, Kirkeby LT, Wille-Jorgensen P, Mocellin S. Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure. The Cochrane database of systematic reviews 2012: Cd004078.

60. Rodel C, Graeven U, Fietkau R, et al. Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2015;16:979-89.

61. Zhao L, Liu R, Zhang Z, et al. Oxaliplatin/fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland* 2016;18:763-72.

62. Glynne-Jones R, Counsell N, Quirke P, et al. Chronicle: results of a randomised phase III trial in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation randomising postoperative adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus control. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2014;25:1356-62.

63. de Jong EA, ten Berge JCEM, Dwarkasing RS, Rijkers AP, van Eijck CHJ. The accuracy of MRI, endorectal ultrasonography, and computed tomography in predicting the response of locally advanced rectal cancer after preoperative therapy: A metaanalysis. *Surgery* 2016;159:688-99.

64. Chand M, Siddiqui MR, Swift I, Brown G. Systematic review of prognostic importance of extramural venous invasion in rectal cancer. *World Journal of Gastroenterology* 2016;22:1721-6.

65. Glynne-Jones R, Hughes R. Critical appraisal of the 'wait and see' approach in rectal cancer for clinical complete responders after chemoradiation. *The British journal of surgery* 2012;99:897-909.

66. Minsky BD. Chemoradiation for rectal cancer: rationale, approaches, and controversies. *Surgical oncology clinics of North America* 2010;19:803-18.

67. Rodel C, Hofheinz R, Fokas E. Rectal cancer: Neoadjuvant chemoradiotherapy. *Best practice & research Clinical gastroenterology* 2016;30:629-39.

68. Janjan NA, Crane C, Feig BW, et al. Improved overall survival among responders to preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *American journal of clinical oncology* 2001;24:107-12.

69. Zinicola R, Pedrazzi G, Haboubi N, Nicholls RJ. The degree of extramural spread of T3 rectal cancer: an appeal to the American Joint Committee on Cancer. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland* 2017;19:8-15.

70. Hyung KK, Hwan OJ, Seong CH, et al. Pretreatment Serum CEA as a Prognostic Factor for Rectal Cancer Treated with Preoperative Chemoradiotherapy. *J Korean Soc Coloproctol* 2010;26:39-44.

71. Zhu J, Zeng W, Ge L, Yang X, Wang Q, Wang H. Capecitabine versus 5-fluorouracil in neoadjuvant chemoradiotherapy of locally advanced rectal cancer: A meta-analysis. *Medicine* 2019;98:5241.

72. Fokas E, Liersch T, Fietkau R, et al. Tumor regression grading after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal carcinoma

revisited: updated results of the CAO/ARO/AIO-94 trial. *Journal of clinical oncology* : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2014;32:1554-62.

73. Yeo SG, Kim DY, Kim TH, et al. Pathologic complete response of primary tumor following preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: long-term outcomes and prognostic significance of pathologic nodal status (KROG 09-01). *Annals of surgery* 2010;252:998-1004.

74. Benson AB, Bekaii-Saab T, Chan E, et al. *Rectal Cancer*. 2012;10:1528.

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimi boyunca eğitimimde ve tezimin oluşmasında büyük emeği olan hocam ve tez danışmanım Sayın Doç. Dr.Erdem Çubukçu'ya; mesleki eğitimimde büyük katkıları bulunan ve eğitimim boyunca bana her zaman destek olan diğer öğretim üyesi hocalarıma, çalışma tezimin her aşamasında bana zaman ayırıp yol gösteren Uzm Dr Ahmet Bilgehan Şahin'e, birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım, bu süreçte nazımı çeken, beni kırmayan ve desteklerini hiç esirgemeyen arkadaşlarım Dr Seda Çelik, Dr Melis Korkmaz ve diğer tüm arkadaşlarıma, bütün eğitim hayatım boyunca beni destekleyen, maddi ve manevi yardımlarını esirgemeyen aileme çok teşekkür ederim.

Arş. Gör. Dr. Hilal KAĞIZMANLI

Bursa-2019

ÖZGEÇMİŞ

04.09.1989 da Kırklareli'nde doğdum. İlköğretimimi Denizli Mehmetçik İlköğretim Okulu'nda, lise eğitimimi ise Ankara Atatürk Anadolu Lisesinde tamamladım. 2007 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başladım, 2013 yılında mezun oldum. 2013-2014 yılları arasında Polatlı Devlet Hastanesi'nde devlet hizmet yükümlüğü kapsamında çalıştım. 25.06.2015 tarihinde Bursa Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım ve halen aynı görevimde devam etmekteyim.

Araştırma Görevlisi Dr. Hilal KAĞIZMANLI
Bursa Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Bursa-2019